FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1969 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT en MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

CONSO Jean-François

Né le 15 Février 1934 à Paris-13e

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Prosecteur à la Faculté (CHU PITIE - SALPETRIERE)

Présentée et soutenue publiquement le ..... *19*....

LA GREFFE DU CŒUR CHEZ L'HOMME

A propos d'un cas compatible dans le système HL-A. et traité par une globuline anti-lymphocytaire hétérologue avec survie post-opératoire à long terme

Président : M. Charles DUBOST

Professeur de clinique de chirurgie Cardio-Vasculaire
à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'Hôpital Broussais.

IMPRESSIONS R. MARTINI
2 bis, rue de Julienne - PARIS-13e
Tél. 331-26-56

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538115_0010

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1969 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT en MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

CONSO Jean-François

Né le 15 Février 1934 à Paris-13e
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Prosecteur à la Faculté (CHU PITIE - SALPETRIERE)

Présentée et soutenue publiquement le ..... *19*....

LA GREFFE DU CŒUR CHEZ L'HOMME

A propos d'un cas compatible dans le système HL-A. et traité par une globuline anti-lymphocytaire hétérologue avec survie post-opératoire à long terme

Président : M. Charles DUBOST

Professeur de clinique de chirurgie Cardio-Vasculaire
à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'Hôpital Broussais.

IMPRESSIONS R. MARTINI
2 bis, rue de Julienne - PARIS-13e
Tél. 331-26-56

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1er/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.) Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET
1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel).	BOURLIERE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)

	MM.
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LŒPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)

MM.

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) ..... DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT (J.)

Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) .... MOLLARET (P.)
à titre personnel ..... BASTIN (R.)

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..... DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie) ..... PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R.)
à titre personnel ..... LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) .... MICHAUX (L.)

Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie) ..... ANDRE (R.)
— — — ..... BOUSSER (J.)
— — — ..... DREYFUS (B.)

Clinique médicales
- Bicêtre ..... DEPARIS (M.)
- Broussais ..... MILLIEZ (M.)
- Cochin ..... PEQUIGNOT (H.)
- Hôtel-Dieu ..... BARIETY (M.)
- Pitié ..... DREYFUS (G.)
- Saint-Antoine ..... BOUDIN (G.)
- — ..... CONTE (M.)
- — ..... KOURILSKY (R.)

Clinique médicale propédeutique (Broussais) ..... JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin) .... DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière) ..... BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié) ..... RAMBERT (P.)
— — (Rothschild) ..... WOLFROMM (R.)

Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat) ..... DEBRAY (Ch.)
à titre personnel ..... GIBERTON (A.)

Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M.)

Clinique néphrologique (Necker) ..... HAMBURGER (J.)
à titre personnel ..... RICHET (G.)
— — ..... CROSNIER (J.)

Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..... ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) .... MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau) ..... BRISSAUD (H.)
à titre personnel ..... LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) ..... THIEFFRY (S.)

MM.

Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau) . . LAPLANE (R.)
à titre personnel . . . . . POLONOVSKI (Cl.)

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) . . . . . BROUET (G.)
à titre personnel . . . . . KREIS (B.)
— — . . . . . MEYER (A.)

Clinique de rééducation motrice . . . . . GROSSIORD (A.)

Electroradiologie . . . . . LEDOUX-LEBARD (M.)
— . . . . . LEFEBVRE (J.)

Radiologie médicale . . . . . DESGREZ (H.)
à titre personnel . . . . . FISCHGOLD (H.)
— — . . . . . TUBIANA (M.)
— — . . . . . CHERIGIE (E.)

Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . . DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière) . . . . . SEZE (S. de)

Clinique toxicologique (Fernand-Widal) . . . . . GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie . . . . . VOURC'H (G.)

Pathologie chirurgicale . . . . . LAURENCE (G.)
— — . . . . . KUSS (R.)
— — . . . . . N...
à titre personnel . . . . . RAMADIER (J.)

Physiologie et pathologie obstétricales . . . . . MORIN (P.)

Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale . . . . . MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy) . . . . . DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) . . . . . REDON (H.)
à titre personnel . . . . . BREHANT (J.)

Cliniques chirurgicales :
Beaujon . . . . . LORTAT-JACOB (J-L)
— . . . . . BAUMANN (J.)
Cochin . . . . . LEGER (L.)
Hôtel-Dieu . . . . . PATEL (J.)
Saint-Antoine . . . . . GOSSET (J.)
Salpêtrière . . . . . SICARD (A.)
Tenon . . . . . OLIVIER (Cl.)

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)	PADOVANI (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.
Médecine légale	CECCAL (P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)

	MM.
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

MM.

Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J.) Pr.s.ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie ..... MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie ..... SCHWARTZ (D.)
Néphrologie ..... MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Conseiller administratif ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .....
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine ..... } M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs ..... Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Bibliothécaires ..... Mmes CONTET (J.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D), LE QUANG LINH (G.,) REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MA FILLE

A MON PERE

A MA MERE

AUX MIENS

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES DUBOST

Professeur de Clinique de Chirurgie Cardio-Vasculaire
à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'Hôpital Broussais

Qui nous a fait le grand honneur de nous suggérer ce travail, d'accepter la présidence de cette thèse, et de le mener à bien.

A Monsieur le Professeur Agrege
Jean-Paul CACHERA
Chirurgien des Hôpitaux

Qui en a permis la réalisation.
Avec tous mes remerciements.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

Monsieur le Professeur J. QUENU
Monsieur le Professeur R. MOREAU
Monsieur le Professeur G. CORDIER (*in memoriam*)
Monsieur le Professeur J. HAMBURGER

Externat :

Monsieur le Professeur J. SENEQUE (*in memoriam*)
Monsieur le Professeur R. MALLET
Monsieur le Professeur F. LE PAGE
Monsieur le Professeur J.-P. DEPARIS
Monsieur le Professeur J. LENEGRE

Internat de la Seine A :

Monsieur le Professeur J.-M. COLDEFY

Internat de Paris :

Monsieur le Professeur DEGREZ
Monsieur le Professeur M. DAVID
Monsieur le Professeur J. MATHEY
Monsieur le Professeur J.-M. COLDEFY
Monsieur le Professeur M. ROUX
Monsieur le Professeur A. SICARD
Monsieur le Professeur Ch. DUBOST
Monsieur le Professeur J.-P. BINET H. LEBRIGAND

A la Faculte :

Monsieur le Professeur A. DELMAS
Monsieur le Professeur Ch. CABROL

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

J. AIGUEPERSE
G. VIGNAUD DUPUY de SAINT-FLORENT
J.-J. GALLEY
J. LANGLOIS
J. HUREAU
P. VAYRE
H. DESARMENIEN
J. NATALI
G. LAVARDE
A. PIWNICA
C. de GAUDART d'ALLAINES
P. BLONDEAU
J.-F. HIRCH
B. PERTUISSET
J. ABOULKER
F. HEITZ

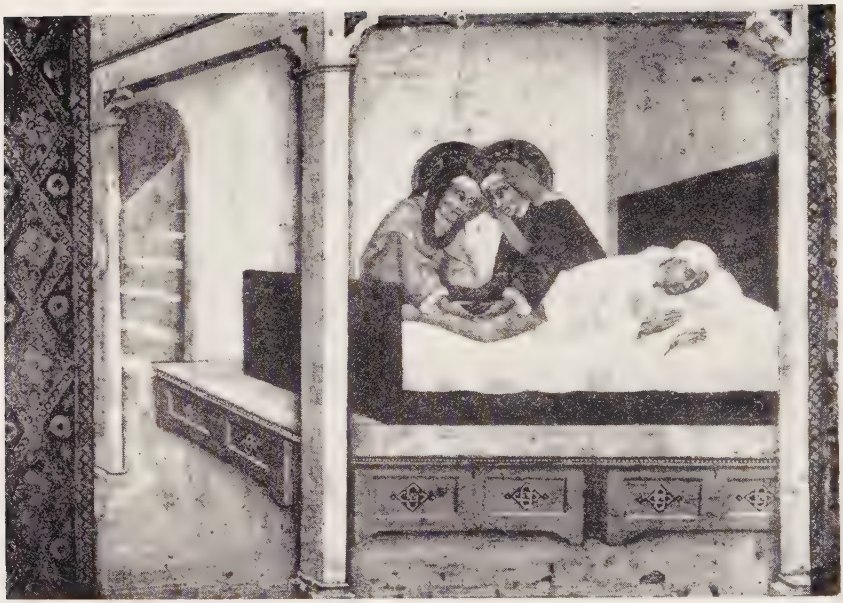
Les conférenciers

J. AIGUEPERSE
R. MILOCHEVITCH
F. VERLIAC

Nous remercions tous ceux qui ont participé à ce travail et plus particulièrement :

Madame R. MAURY
Mesdemoiselles F. COFFRE
M. LAPIERRE
I. CHMELEFF
STENMEISSE
M. MARLE
TREBOUTA
MARIN

qui se sont occupés avec beaucoup de dévouement et une grande compétence de l'Unité stérile.



Musée National Sano di Pietro à SIENNE
Saint Côme et Saint Damien remplaçant la jambe malade du Diacre Guistiniano par celle d'un Maure inhumé récemment

INTRODUCTION

Depuis l'antiquité, le mythe de la chymère a subjugué les hommes. Plus près de nous, la légende chrétienne raconte l'extraordinaire histoire de Saint-Côme et Saint-Damien :

« Le Pape FELIX fit construire à Rome une grande église en l'honneur des deux Saints. Cette église avait pour gardien un homme qui avait une jambe toute rongée par un cancer. Et voici que dans son sommeil, le pieux gardien vit Saint-Côme et Saint-Damien lui apparaître avec des onguents. Et l'un des deux Saints dit à l'autre : « Où trouverons-nous des chairs fraîches pour mettre à la place des chairs pourries que nous allons couper ? ». L'autre Saint répondit : « On a enterré aujourd'hui un Maure dans le cimetière de Saint-Pierre-aux Liens, prenons une de ses jambes et donnons la à notre serviteur ». Et les deux Saints firent ainsi ; après quoi, ils donnèrent au gardien la jambe du Maure et rapportèrent dans le tombeau de celui-ci la jambe du malade. Ce dernier à son réveil, se voyant guéri, raconta toute sa vision et le miracle qui l'avait suivie. On courut alors au tombeau du Maure, on découvrit qu'une de ses jambes manquait, et qu'à sa place se trouvait la jambe malade du gardien ».

« La Légende Dorée » — J. DE VORAGINE
Traduction de T. DE WYZEMA
St COME ET St DAMIEN

Néanmoins, ce n'est que plus près de nous que l'histoire effective des greffes commence.

Mais avant de résumer l'historique de la transplantation cardiaque, il parait nécessaire de donner quelques définitions :

— Une greffe ou une transplantation est dite « autologue » lorsqu'elle est réimplantée sur le sujet même sur lequel elle a été prélevée.

— Elle est « homologue » si elle est reposée sur un individu de la même espèce animale.

— Elle est « hétérologue » enfin, si elle est réimplantée sur une espèce différente.

— Enfin, elle peut être par ailleurs orthotopique ou hétérotopique, suivant qu'elle se fait en place anatomique normale ou à distance.

CHAPITRE I

Soixante deux ans séparent les premiers travaux d'Alexis CARREL (Lyonnais émigré aux Etats-Unis d'Amérique) sur la transplantation cardiaque homologue hétérotypique de la première tentative réalisée sur l'homme par C. BARNARD en Décembre 1967.

Pendant ces 62 années, de nombreuses tentatives expérimentales ont été faites pour résoudre les problèmes chirurgicaux, la circulation extracorporelle, les problèmes immunologiques avec comme corollaire ceux du rejet des greffes.

A — EXPERIENCE CHIRURGICALE

En 1905, Alexis Carrel devant la Société Médicale de l'Hôpital Johns Hopkins, décrit ses expériences sur les homotransplantations du cœur chez le chien :

« Le cœur d'un petit chien est extirpé et transplanté sur le cou d'un plus gros par anastomose terminoterminale de la veine jugulaire à une veine cave et à l'artère pulmonaire d'une part, et d'une veine pulmonaire et de l'aorte à l'artère carotide primitive d'autre part. La circulation étant rétablie à travers le cœur, après une heure cinquante minutes. 20 minutes après le rétablissement de la circulation sanguine, le sang circule à travers le système coronaire comme le prouve une petite hémorragie de sang noir au niveau d'une petite branche d'une veine coronaire. Il apparaît alors une fibrillation active et forte, puis des contractions auriculaires et une heure après la transplantation, les contractions venticulaires commencent. « La fréquence du cœur transplanté est de 88 battements par minute, alors que la fréquence d'un cœur normal est de 100 par minute. En dehors du fait que l'intervention se soit déroulée sans condition aseptique, une throm-

bose intra-cardiaque apparaît deux heures après et l'expérience doit être interrompue ». (Fig. n° 1).

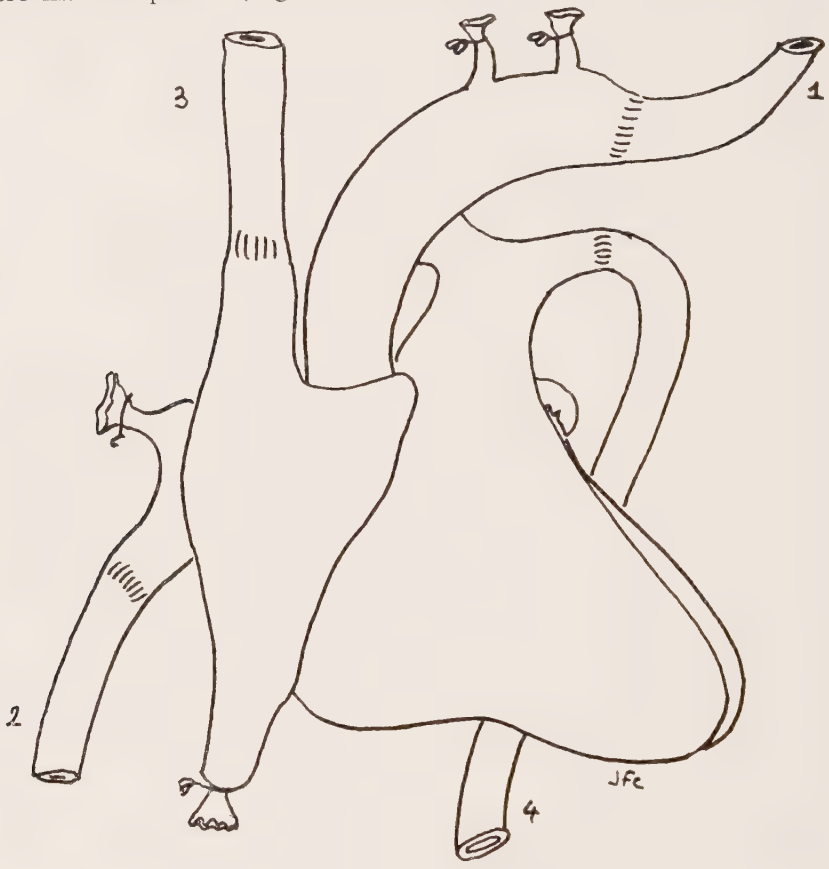


FIGURE 1. *Montage d'Alexis Carrel.*

1 Bout distal de la Carotide.
2 Bout proximal de la Carotide.
3 Bout distal de la jugulaire.
4 Bout proximal de la jugulaire.

C'est déjà un résultat extraordinaire car le matériel de suture était inadéquat. L'Héparine n'existant pas encore, l'ischémie myocardique avait été longue, sans mesure de protection, aucun massage ni décompression du ventricule gauche pendant la fibrillation.

Il faut attendre 1933, pour que MANN, PRIESTLEY, MARKOWITZ et YATER, reprennent ces expériences passées inaperçues. Ils décrivent plusieurs préparations dont certaines sont encore utilisées actuellement.

Cette technique constitue une simple perfusion du cœur transplanté (Fig. n° 2).

FIGURE 2. *Montage de Mann.*

En effet, le cœur gauche du greffon bat à vide, mais le myocarde est perfusé par ses coronaires à partir du flux sanguin rétrograde de la carotide à une pression de 30 à 40 mm de Hg. Le sang coronaire se déverse dans l'oreillette droite puis par le ventricule droit, est réinjecté dans la jugulaire du receveur par l'artère pulmonaire du greffon.

Avec une telle technique, ils réussissent à obtenir des survies de

8 jours du greffon. Ce qui leur permet de remarquer pour la première fois que le tissu myocardique du greffon à l'examen anatomo-pathologique est infiltré par des polynucléaires et des « cellules rondes ». Première manifestation cytologique d'une réaction de rejet immunologique.

Une vingtaine d'années plus tard, 1953, MARCUS WONG et LIUSADA publient le résultat de leur transplantation du cœur chez le chien au niveau du cou et de l'abdomen.

Les donneurs sont héaprinés, les conditions aseptiques sont réalisées, enfin pour prévenir l'ischémie du greffon, ils utilisent leur

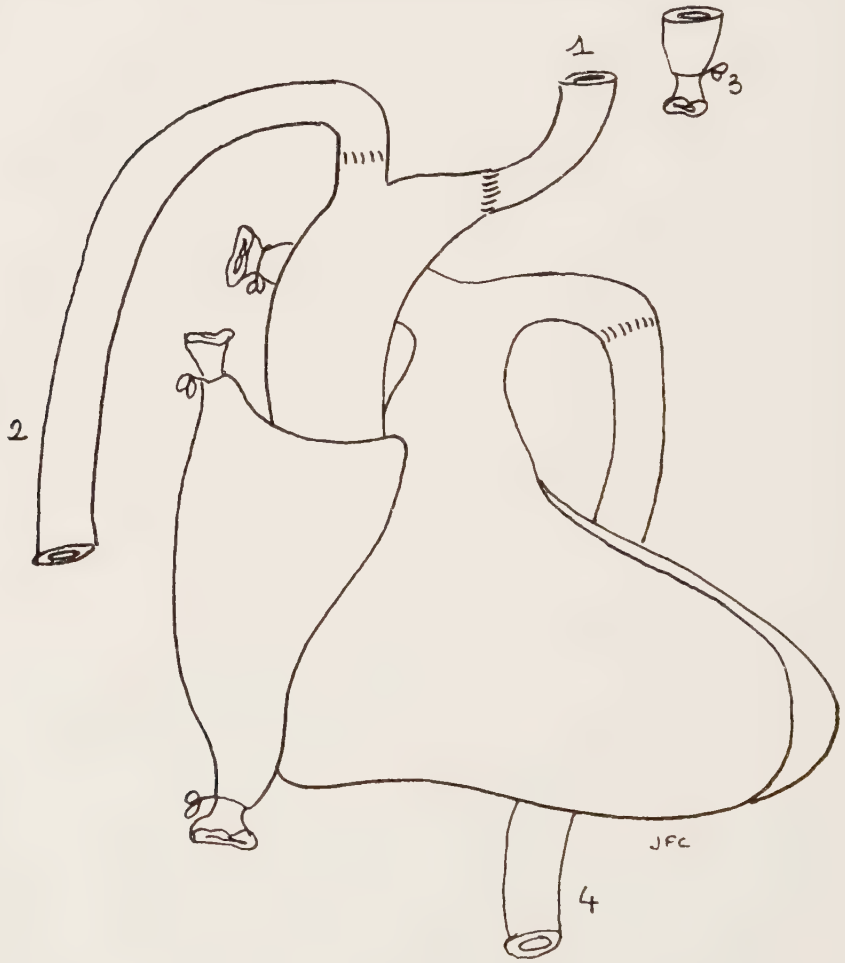


FIGURE 3. *Type I de Marcus.*

technique de « perfusion parabiotique » avec un chien intermédiaire, donneur de sang oxygéné.

Trois types de préparations sont décrits :

TYPE 1 — Ressemblant un peu à la préparation de MANN. Le bout proximal de la carotide primitive est anastomosé à une branche de l'aorte du greffon, le bout distal à l'aorte elle-même, le sang coronaire du greffon revenant à la circulation du receveur par l'anas-

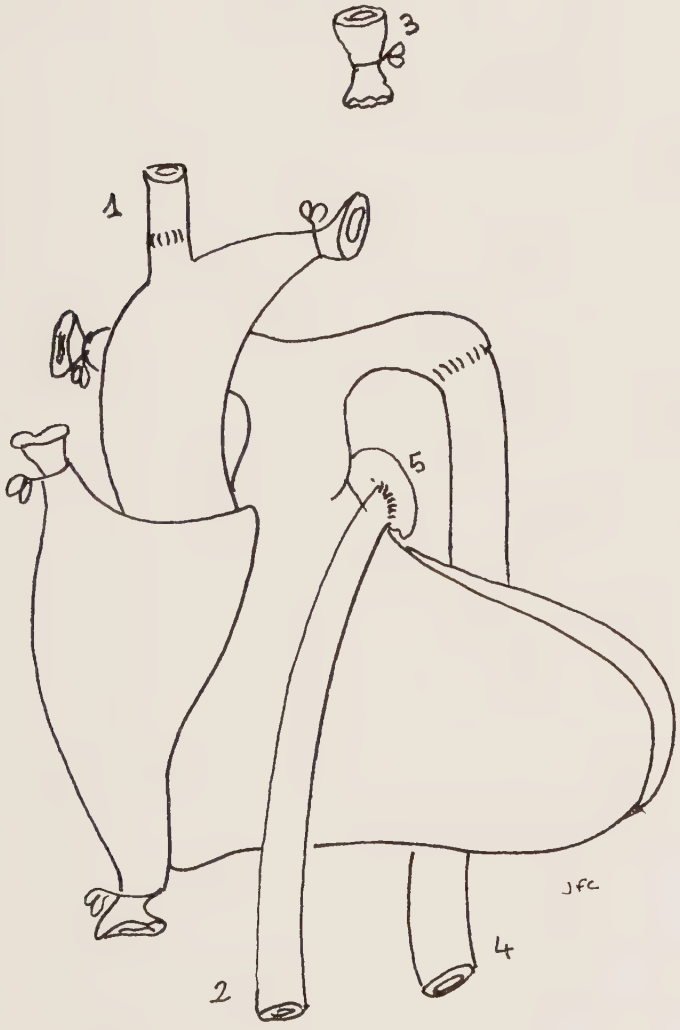


FIGURE 4. *Type II de Marcus.*
5. Auricule gauche.

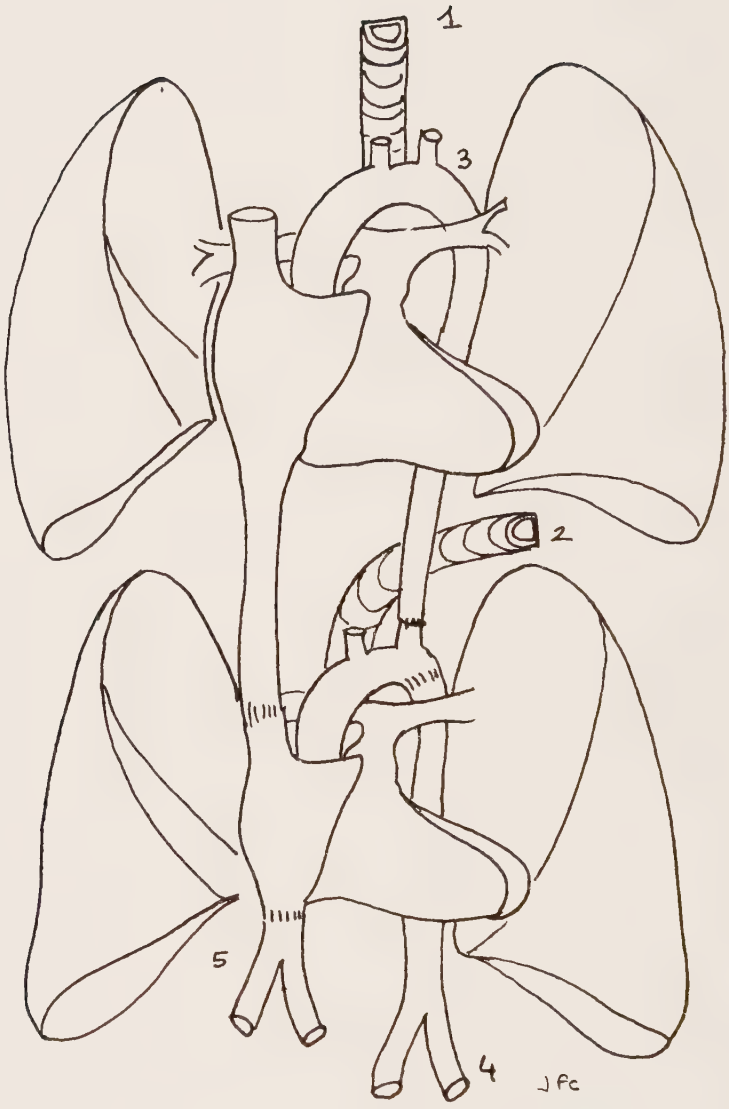


FIGURE 5. *Type III de Marcus.*

1 Trachée du receveur.
2 Trachée du transplant.
3 Aorte thoracique du receveur.
4 Aorte Asdominale du receveur.
5 Veine cave inférieure du receveur.

tomose entre artère pulmonaire et bout distal de la jugulaire du receveur. Le cœur gauche bat à vide (Fig. n° 3).

Dans le TYPE 2, le bout proximal de la carotide du receveur est anastomosé à l'auricule gauche du greffon et l'aorte au bout distal de la carotide, quant au retour du sang coronaire, il se fait toujours par l'intermédiaire de l'artère pulmonaire, bout distal de la veine jugulaire.

Dans ce type de préparation, le cœur gauche est actif et agit comme un cœur accessoire, des survies du greffon de 6 jours ont été obtenues. (Fig. n° 4).

Dans le TYPE 3, c'est le bloc cœur-poumons qui est transplanté dans l'abdomen, interposé sur le trajet de la veine cave inférieure et de l'aorte abdominale. Ce bloc cœur et poumons pouvant assurer temporairement la survie de une heure à neuf heures. Les poumons du receveur étant ventilés à l'azote pur, alors que ceux du greffon le sont à l'oxygène. (Fig. n° 5).

DOWNIE, la même année rapporte ses résultats avec la technique décrite par MANN et ses collaborateurs. Il emploie l'héparinisation du donneur, l'anoxie du myocarde du greffon ne dure que 40 minutes. un traitement antibiotique est institué dans la suite.

La survie moyenne du greffon est de 6 jours. Il retrouve lui aussi sur les coupes histologiques du myocarde, l'infiltration cellulaire, et en l'absence de phénomènes infectieux, ce sont des phénomènes immunologiques de rejet qui détruisent le greffon.

Ces techniques de transplantations au cou ont permis les premières études des différentes thérapeutiques pour lutter contre les réactions de rejet. REEMTSMA obtient avec la méthotrexate, 26 jours de survie.

TABLEAU RECAPITULATIF DE TRANSPLANTATION DU CŒUR AU COU

DATE	AUTEUR	METHODES ET DETAILS	SURVIE MAXIMUM
1905	CARREL GUTHRIE	Pas d'aseptie	2 heures
1933	MANN	Héparine	8 jours
1953	MARCUS	Héparine Perfusion du greffon	6,5 jours
1953	DOWNIE	Héparine Antibiotiques	10 jours
1962	REEMTSMA	Héparine Méthotrewate	26 jours

Employant le même type de préparation, BLOCK et ses collaborateurs prolongent le temps excision-implantation, par l'hyperbarie et le froid. Après le lavage du greffon, celui-ci est mis en caisson à 3,3. Atmosphère dans un mélange de 95 % 02 et 5 % CO2 à 4°. 24 heures après la transplantation est faite avec une survie appréciable, mais ce sont des cœurs non fonctionnels.

V.P. DEMIKHOV à Moscou, est l'auteur de plusieurs techniques originales. Commençant son expérimentation en 1946, il entreprend un vaste programme de recherches sur la transplantation des organes.

Il est le premier à réaliser des transplantations hétérotopiques dans le thorax, en cœur auxiliaire, assurant des survies de 32 jours. Excellent résultat, car il n'emploie ni antibiotiques, ni drogue immunodépressive.

Il essaie ensuite, la transplantation d'un bloc cœur-poumon, en utilisant une circulation croisée, en guise de circulation extra-corporel et obtient une survie de 6 jours.

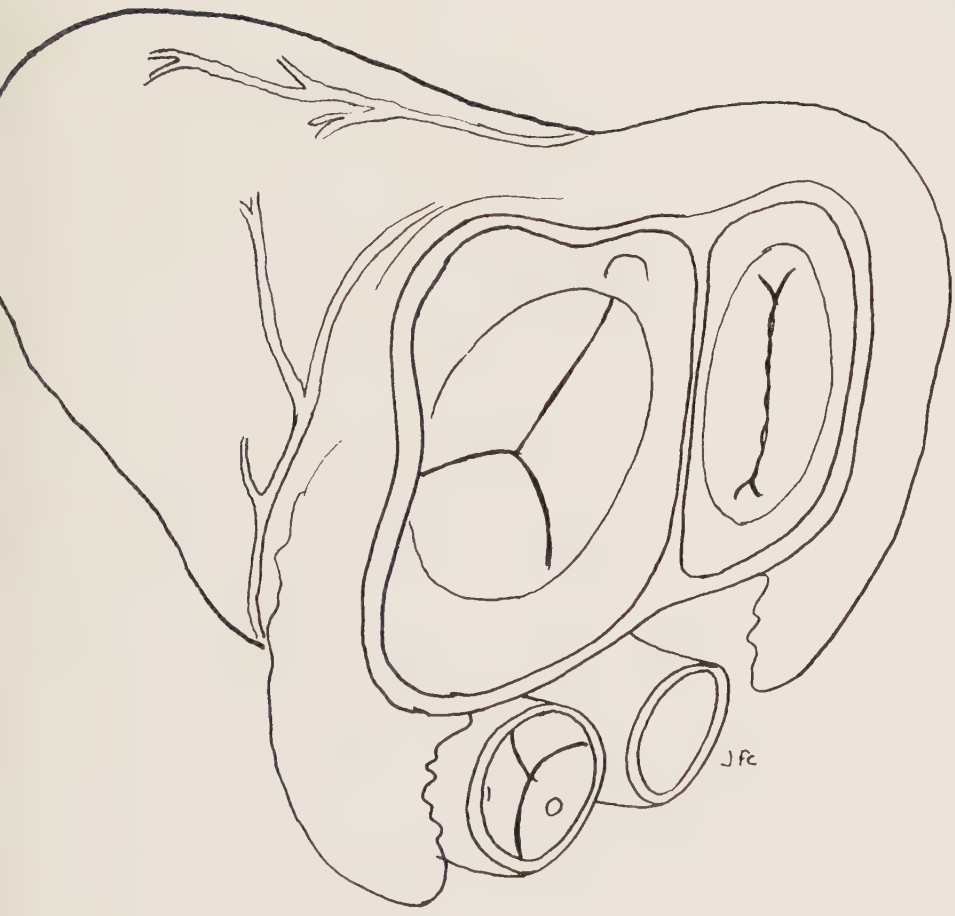


FIGURE 6. *Le transplant type Shumway.*
comporte les 2 ventricules.
La base des 2 oreillettes avec le sinus coronaire et le nœud d'Aschow Tawara et le faisseau de His. La base des gros vaisseaux.

En 1953, NEPTUNE continue ce type d'expérimentation de transplantation d'un bloc cœur poumon, en utilisant l'hypothermie de surface pour diminuer les besoins métaboliques du receveur, pendant l'arrêté circulatoire.

WEBB et HOWARD en 1956, essaient la circulation extra-corporelle pour leur transplantation, mais malheureusement, les survies sont de courte durée.

TABLEAU DES TRANSPLANTATIONS CŒUR-POUMONS CHEZ LE CHIEN

DATE	AUTEUR	METHODES ET DETAILS	SURVIE MAXIMUM
1951-55	DEMIKHOV	Circulation croisée	6 jours
1953	NEPTUNE	Hypothermie	6 heures
1956	BLANCO	CEC	12 heures
1957	WEBB HOWARD	CEC	24 heures

Toutes les tentatives de transplantations orthotopiques du cœur aboutissent alors à des échecs, car les anastomoses vasculaires nécessaires sont trop nombreuses.

Ce n'est qu'en 1961 que LOWER et SHUMWAY résolvent le problème en suturant, non plus les veines caves et les veines pulmonaires entre-elles, mais les oreillettes l'une à l'autre, et transformant une intervention à 6 anastomoses veineuses de réalisation délicate en une à deux anastomoses larges sur du bon tissu, celui des oreillettes, fg. 6.

Le cardiectomie du receveur étant une ventriculectomie, la section passant dans le tissu auriculaire, non loin du sillon auriculo-ventriculaire. Le greffon étant prélevé de la même manière, en laissant un segment de tissu auriculaire plus important. Le greffon comportant le sinus coronaire, le nœud ASCHOV TAWARA et le faisceau de HIS.

Celui-ci est immergé dans du sérum à 4° et préparé (ablation des franges graisseuses).

Une fois les sutures auriculaires faites, une perfusion de sérum à 4° intra-ventriculaire gauche est mise en route pendant la suture des gros vaisseaux de la base.

Dès que ces sutures sont terminées, le clamp aortique est levé et la CEC du receveur est prolongée pendant un quart d'heure pour réchauffer le greffon et le « laver ».

La décompression du ventricule gauche pendant cette période est faite par une ligne d'aspiration en déclive passant par l'oreillette gauche, ou la pointe du ventricule gauche.

Le cœur fibrille très rapidement, activement et parfois, il n'est pas nécessaire d'utiliser la décharge électrique du défibrillateur pour le voir reprendre des contractions actives.

Plus récemment, 1965, KONDO, GRADEL, LANTROWITZ, remplacent la CEC du receveur par l'hypothermie profonde. Cette technique présente l'avantage d'éliminer les problèmes hémorragiques dus à la CEC et facilite ainsi la suture aortique difficile chez le chien.

La même technique a été utilisée par l'équipe de J.-P. CACHERA, LACOMBE et collaborateurs à Broussais chez le chiot, permettant de mener à bien depuis 1964, une expérimentation sur la conservation du transplant en hyperbarie et hypothermie (Banque d'organes) d'une part, et d'autre part, l'étude poussée des différentes manifestations des réactions de rejets et des thérapeutiques qu'il est possible de leur apporter, particulièrement l'étude d'une globuline anti-lymphocytaire.

TRANSPLANTATION ISOTOPIQUE ORTHOTOPIQUE

DATE	AUTEUR	METHODES ET DETAILS	
1951	DEMIKHOV	Circulation croisée	24 heures
1959	LOWER SHUMWAY	CEC	21 jours
1963	BLUMENSTOCK	CEC + Methotrexate	42 jours
1964	KONDO	Hypothermie	43 jours
1964-1968	CACHERA LACOMBE	Hypothermie + GAL	360 jours

A l'heure actuelle, la survie des chiens de ces équipes a largement augmenté ces dernières années.

B — EXPERIENCE PHYSIOLOGIQUE

Pendant que la technique chirurgicale progressait, de nombreuses équipes étudiaient les phénomènes physiologiques de la transplantation.

Les conséquences physiologiques de la transplantation, du moins en ce qui concerne la suppression de l'inervation extrinsèque du cœur, ont été élucidées dans les dernières années par l'étude de l'auto-transplant WILLMAN et HANLON, DAGGETT et COOPER, DONG et FOWKES.

Les suites opératoires sont souvent troublées par des complications qui diffèrent suivant les techniques utilisées.

WILLMAN et HANLON observent dans les trois premières semaines de leurs auto-transplantations, (avec section de deux veines caves, de l'oreillette gauche, de l'aorte et l'artère pulmonaire, qui assure une dénervation complète), une défaillance congestive avec œdème généralisé, épanchement pleural, ascite résistant aux diurétiques et aux digitaliques.

Par contre, si la défaillance cardiaque est absente dans les expériences de SHUMWAY, les troubles du rythme à type de bloc auriculoventriculaire sont fréquents et graves.

Ces discordances semblent pouvoir être rattachées à la plus ou moins grande importance de la paroi auriculaire laissée en place, où siègent les baro et volo récepteurs auriculaires avec leur voie efferente.

La dénervation complète du cœur après transplantation est mise en évidence par de nombreux faits.

Absence d'effet sur la fréquence cardiaque de la stimulation du vague et du ganglion stellaire.

Déplètion en cathécolamine du cœur transplanté et sa sensibilité particulière aux petites doses de noradrénaline qui provoquent une accélération importante de la fréquence cardiaque et une augmentation de la force contractile.

Par contre, les cœurs dénervés se comportent d'une façon à peu près normale au repos comme à l'exercice musculaire. (DAGGET)

a) *La performance myocardique est peu différente de celle des cœurs témoins.*

La rapidité de la contraction isométrique peut être appréciée par le rapport dp sur dt. Le rapport à pression aortique, rythme identique varie peu entre un groupe témoin et un groupe auto-transplanté.

2455 + ou — 278 mm Hg/sec pour les auto-transplantés,
2267 + ou — 209 mm Hg/sec pour le groupe témoin.

La pression télé-diastolique du ventricule gauche est comparable :
9,9 + ou — 5,4 pour le groupe témoin,
8,4 + ou — 3 pour le groupe auto-transplanté, en mm Hg.

Le débit cardiaque est aussi comparable :
120,3 ml/Kg/mm + ou — 26,1 pour le groupe témoin,
129,1 ml/Kg/mm + ou — 36,1 pour le groupe auto-transplanté.
Le travail du cœur est de :
17,3 + ou — 2,5 gm pour les deux groupes.

Par contre, la régulation de la fréquence est perturbée et donc de ce fait, la pression dans l'oreillette gauche et le volume sanguin total sont accrus.

b) *Les modifications du métabolisme myocardique semblent peu importantes :*

A pression aortique, rythme et débit cardiaques comparables, la consommation d'oxygène est presque la même (rapportée à 100 g de ventricule gauche).

9,54 + ou — 0,97 ml/mm pour le groupe des auto-transplantés,
9,62 + ou — 0,76 ml/mm pour le groupe témoin.

Par contre, pour un même niveau de travail par rapport au poids du cœur et du poids de l'animal, la consommation d'oxygène du cœur transplanté est plus élevée que celle du cœur du groupe témoin. Il semble donc que du point de vue énergétique, le cœur transplanté est moins efficace.

Par contre, le dosage des catécholamines dans le sang des artères coronaires et des veines coronaires dans les deux groupes, à travail égal, montre quelques différences.

En moyenne :

Groupe témoin :
Artère coronaire : 2,57 + ou — 0,67
Veine coronaire : 2,69 + ou — 0,64

Groupe auto-transplanté :
Artère coronaire : 4,69 + ou — 0,51
Veine coronaire : 2,95 + ou — 0,77

en micro gr/1 de norepinephrine.

Cette consommation de catécholamine peut être liée aux modifications de la structure myocardique et jouer un rôle dans le régime d'adaptation du cœur transplanté.

Quant au métabolisme glucidique (lactate pyruvate glucose), il est comparable dans les deux groupes.

Du point de vue morphologie, COOPER a remarqué que les éléments cellulaires de la gaine de Schwann se multipliaient tandis que la myéline devenait granulaire dans les gros troncs nerveux du cœur transplanté.

NAPOLITANO au microscope électronique voit le nombre des éléments nerveux diminuer dans la troisième semaine post-opératoire, alors que les cellules myocardiques du cœur témoin et du cœur auto-transplanté, restent identiques.

Cœur dénervé, cœur transplanté, réagissent à peu près de la même manière à l'exercice musculaire et aux « Stress ».

Les stimulis extéroceptifs ne modifient pas la fréquence cardiaque stable à 90 - 120 pulsations/minute.

Si l'exercice musculaire modéré modifie peu la fréquence, l'exercice sévère lui, n'entraîne qu'une augmentation retardée, de faible valeur, vite stabilisée, bien inférieure à celle d'un cœur normal. Le retour à l'état antérieur, à l'arrêt de l'exercice, ne se fait que très progressivement.

L'augmentation du débit cardiaque dans ce cas, est due uniquement ou presque à l'augmentation du débit systolique au contraire du chien normal, où c'est l'augmentation de fréquence qui est le principal facteur.

Néanmoins, pour un exercice violent, les deux facteurs s'associent Ainsi, le cœur transplanté présente à peu près les mêmes performances que le cœur normal et peut répondre correctement aux besoins de l'organisme, au cours de l'exercice musculaire.

Ces modifications physiologiques du cœur dénervé sont transitoires. La réinervation du cœur se fait vers le 11e mois, comme le prouve le ralentissement cardiaque après stimulation du vague ; la réponse chronotrope positive à l'injection de tyramine et l'accélération par stimulation du ganglion stellaire, en faveur d'une réinervation sympathique.

Mais SHUMWAY et ANGEZ chez leurs chiens ayant la plus longue survie. (1 an), n'ont pu démontrer clairement ces phénomènes de réinervation.

c) *La conservation des cœurs*

En dehors de ces études physiologiques, la recherche s'est appliquée à essayer de conserver les greffons, afin de permettre un jour l'établissement de banque d'organes.

Deux méthodes devraient permettre d'arriver à ce résultat :

a — Réduction ou suppression du métabolisme du tissu pendant son stockage.

b — Maintenir artificiellement, l'activité métabolique par la perfusion d'un soluté nutritif.

De nombreux expérimentateurs se sont contentés de constater la diminution du pouvoir contractile après conservation, ce qui entache beaucoup la valeur des résultats. Car pour qu'une méthode soit efficace, il faut que le cœur après conservation soit capable d'assumer de nouveau un travail actif.

A — La conservation par réduction du métabolisme fait appel à de nombreuses méthodes aux résultats variables.

1°) Les inhibiteurs chimiques, comme le magnésium chez le rat ; la chlorpromazine qui empêche le gonflement des mitochondrites et la fuite des enzymes, lysomiols, associés à l'hyperbarie et au froid, permet de prolonger la durée de la conservation.

2°) L'hypothermie.

Isolée à 4° ; réduit à 5 % du niveau normal, le métabolisme du

cœur et protège ainsi le myocarde contre l'anoxie. Des survies de 6 à 11 jours ont été obtenues par LOWER des cœurs ainsi conservés pendant 7 heures.

Associée à l'hyperbarie, l'hypothermie paraît supérieure.

BLOCK transplante en position hétérotypique des cœurs conservés 24 et 36 heures.

CACHERA après conservation pendant 5 heures et demi à 4°C. Atmosphère 0^2 pur obtient des survies jusqu'à 119 jours.

KONDO, après 12 à 24 heures de conservation, a une grande mortalité post-opératoire, mais avec quelques succès.

Les résultats sont donc très variables. L'explication de l'action de l'oxygène hyperbare reste inconnue, peut être la diffusion de l'oxygène jusqu'aux cellules ou la diminution du métabolisme par la toxite de l'0^2 sous pression. Il semble d'ailleurs, que la pression suffit, car des cœurs ont été conservés sous azote ou hélium avec de bons résultats (LYONS).

Mais dans tous les cas, il faut y joindre l'hypothermie. L'hyperbarie seule ne semble pas capable d'assurer la préservation du transplant.

3°) L'hypothermie profonde au-dessous de 0°.

La conservation cellulaire par l'hypothermie profonde est bien connue, mais dès que l'on passe à l'organe, de graves problèmes se posent. Tant du point de vue biochimique, au moment du refroidissement et du réchauffement, que du point de vue physique, pour éviter la cristalisation de l'eau cellulaire.

Deux artifices isolés ou associés essaient d'éviter ces inconvénients.

Immersion, perfusion de gaz en phase liquide pour le refroidissement diathermie pour le réchauffement.

La Methyl sulfoxyde et la dimethyl sulfone ont permis à ROBERTSON de conserver des cœurs.

Une hyperpression et la déshydratation.

L'association déshydratation et conservation au froid dans une solution à 10 % de D MSO a donné à BARSANIAN, des cœurs battant 24 heures après conservation.

B — La conservation par le maintien artificiel du métabolisme paraît offrir deux avantages :

- apport d'oxygène et de substances nutritives,
- évacuation des déchets métaboliques.

Les différentes expérimentations ont fait appel :

- soit, à la perfusion par un hôte intermédiaire, SHUMWAY.

• soit, la perfusion artificielle, associée à l'hypothermie, mais rapidement le débit devient inadequat par :

— œdème tissulaire,
— vaso-constriction,
— obstruction par agglomerats plaquettaires.

Et de ce fait, les résultats sont moins bons que ceux obtenus pour la conservation des reins (3 jours).

• soit le bloc cœur-poumons. en ventilation assistée et auto-perfusion (COOLEY).

Il reste un dernier problème, celui de la possibilité de réanimer un cœur après la mort et de le transplanter.

DURAU a pu réanimer des cœurs de chien après 30 minutes après la mort. Mais les résultats, en ce qui concerne la transplantation dans ces cas, n'a donné que de médiocres résultats.

Ainsi, le champ de recherches de la conservation du cœur est encore vaste, et il n'est pas impossible de penser que l'association de ces différentes techniques, permettent un jour de résoudre ce problème qui du coup, simplifiera grandement la transplantation.

C — LE REJET

En l'absence de tout traitement immuno-dépresseur, le rejet apparaît dans des délais variables.

Ces variations sont en rapport avec :

1° L'espèce animale.

2° Le degré d'histo-comptabilité entre animaux de même espèce.

De 3 jours pour KONDO, 2 à 10 jours pour BLUMENSTOCK, 7 à 21 jours pour SHUMWAY et en moyenne, 6 jours pour CACHERA, LACOMBE (chez le chien).

3° L'antigènicité du greffon, variable avec le mode de conditionnement.

4° L'état de tolérance immunitaire du receveur.

5° La technique de transplantation.

Au niveau du cœur, la réaction cellulaire « spécifique du rejet » est constituée de cellules à l'aspect morphologique, variable avec tous les intermédiaires des ligns histiomonocytaires.

Elle siège le long des axes vasculaires, ainsi que dans la paroi des vaisseaux sus épicardiques et sus endocardiques. Précocément, les appareils valvulaires sont aussi touchés. (LEANDRI).

Une nécrose évolutive disséminée, non systématique, s'associe rapidement aux lésions d'une endo-vascularite oblitérante ou thrombosante extensive.

Rapidement, de grandes portions myocardiques deviennent inefficaces et la défaillance cardiaque globale s'explique ainsi aisément.

Deux principes :

- Induction d'une tolérance immunitaire,
- Réduction de l'antigènicité du greffon,

commandent les méthodes de recherches d'un traitement permettant la survie du greffon.

Pour le premier principe, la détermination de l'histocomptabilité relative aux anticorps tissulaires, n'a pas fait l'objet d'une étude systématique chez l'animal.

Le conditionnement spécifique du receveur, par contre, a permis d'isoler certains faits.

L'association : hormonothérapie et anti-métabolique, semble efficace.

Mais les différentes expérimentations ont surtout eu pour but d'augmenter la survie et non pas tellement les différents effets et le retard d'apparition d'une réaction de rejet histologique.

Néanmoins, le processus d'infiltration cellulaire est diminué, par contre, l'action est plus modeste sur l'endo vascularite et la nécrose.

La sérothérapie anti-lymphocytaire préconisée dès 1960 par WOODRUFF, est en cours d'application, particulièrement par l'équipe de CACHERA et LACOMBE. Les premiers résultats font état d'une diminution de la réaction cellulaire du fait de l'absence de lymphocytes. Le taux de survie après greffe est significativement augmenté. Mais les modifications diffuses des endothéliums et la réaction histioplasmocytaire persistent.

Quant aux conditionnements spécifiques du receveur, il ne semble pas que les résultats escomptés aient été obtenus ; de même que la réduction de l'antigénicite du greffon.

CHAPITRE II

GREFFES CARDIAQUES CHEZ L'HOMME

A — PREMIERE GREFFE

Si l'on met à part la première tentative de HARDY et collaborateurs en 1964, d'une hétérotransplantation orthotopique du cœur chez un homme, qui se solda rapidement par un échec, le cœur de singe ayant été incapable d'assurer une hémodynamique normale, la première réalisation mondiale revient à BARNARD et ses collaborateurs, qui le 3 décembre 1967, greffent en position orthotopique le cœur d'un homme, avec une survie de 18 jours.

La technique employée est originale par deux points :

— Le prélèvement se fait sous circulation extra-corporelle.
— Le transplant est découpé de manière à conserver l'intégrité du système cardio-necteur.

Voici le déroulement des opérations si l'on peut dire :

1° *Le donneur.*

Le donneur est une jeune femme de 25 ans, en coma dépassé à la suite d'un accident de la voie publique. Elle est transportée en salle d'opération et héparinisée (3 mg Kg).

Lorsque l'arrêt cardiaque est complet, après arrêt du respirateur et de toute tentative de réanimation :

- Une sternotomie médiane est rapidement pratiquée,
- une canule dans l'oreillette droite,
- une canule de décharge dans la pointe du ventricule gauche,
- une canule aortique,

sont mises en place.

Une circulation extra-corporelle (sac de Rygg rempli au sérum), est mise en route et permet un refroidissement jusqu'à 16°. La circulation systemique du donneur en dehors de la circulation coronaire est alors exclue.

Le cœur est excisé :

- Section première de l'aorte et du tronc brachio-ceptalique au delà du clamp.
- Section de l'artère pulmonaire droite et gauche.
- Section des quatre veines pulmonaires et des deux veines caves, loin vers la périphérie.

Le cœur est débranché de la CEC, la canule de l'auricule droite est supprimée.

Le cœur est transporté ensuite avec sa canule de perfusion aortique, et sa décharge gauche dans la salle d'opération, où le receveur l'attend.

Le receveur, M. WACHKANSKY, 54 ans, en grave insuffisance cardiaque, après deux infarctus du myocarde successifs, diabétique, est endormi.

FIGURE 8. *Découpe de l'oreillette gauche et droite de BARNARD*
Qui peut couper dans 30 % des cas l'artère du sinus de Keith et Flack.

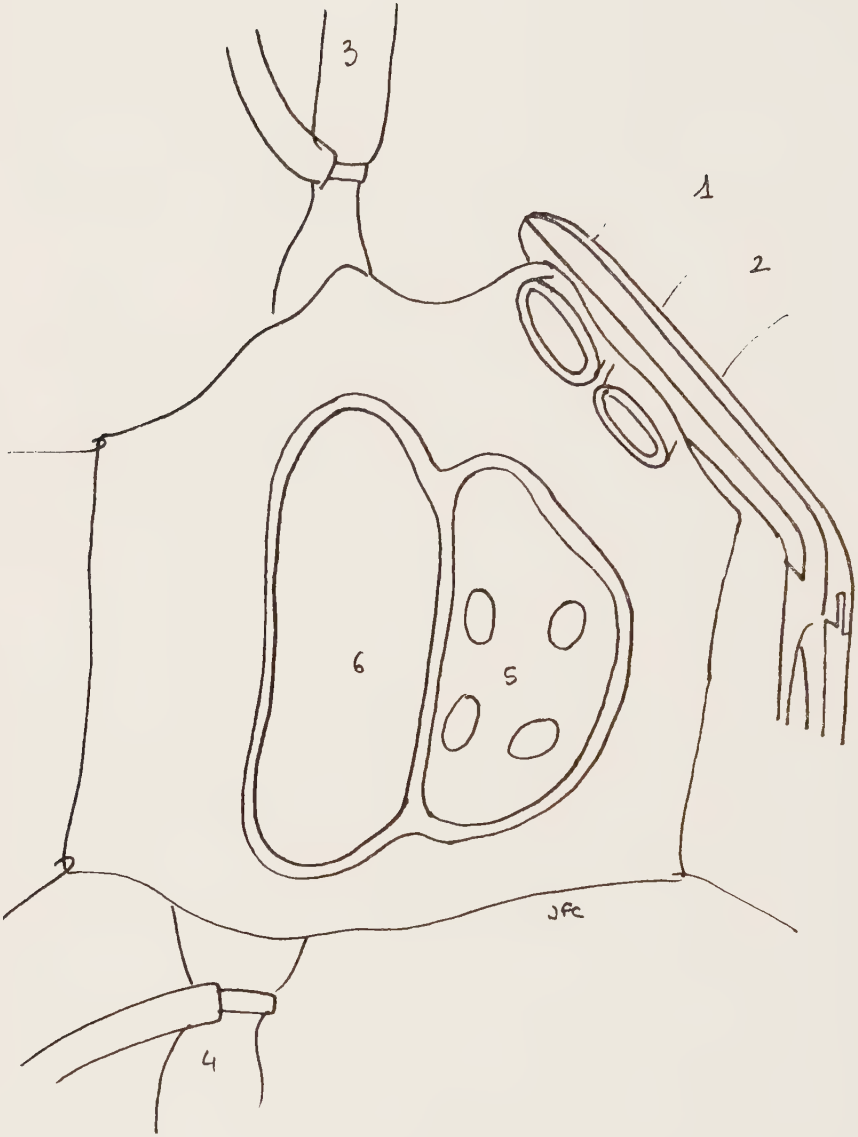


FIGURE 7

Les oreillettes et les 2 gros vaisseaux du receveur dans le thorax.

1 Aorte
2 Artère pulmonaire
3 VCS
4 VCI
5 Oreillette gauche
6 Oreillette droite.

Une sternotomie médiane, héparinisation, canulation pour la circulation extra-corporelle. (Une canule pour la VCS, une canule pour la VCI par l'oreillette droite, une canule aortique), sont faits rapidement.

La circulation extra-corporelle n'étant mise en route qu'à l'arrivée du transplant. Mais aucun geste correspondant « à un point de non retour » n'est commencé tant que le cœur à greffer n'est pas arrivé et qu'il ait été possible de vérifier sa parfaite qualité.

La préparation du transplant est réalisée alors :

- Résection économique de la face postérieure de l'oreillette gauche entre les quatre veines pulmonaires.
- Section de haut en bas de l'oreillette droite entre les deux veines caves le long du bord postéro-externe. (voir figure 8)

Le greffon est alors connecté avec la circulation extra-corporelle du receveur.

- Résection du cœur du receveur, (il s'agit d'une ventriculectomie comme elle a été décrite par LOWER et SHUMWAY). fig. 7

L'implantation du transplant cardiaque peut commencer :

- Anastomose des oreillettes gauches.
- Anastomose du bord gauche du septum du receveur au bord gauche du septum du transplant.
- Anastomose du bord droit du septum au bord droit du septum du transplant.
- Suture de l'oreillette droite,

pour terminer par la suture des deux artères pulmonaires et des deux aortes.

Les cavités droites et gauches sont purgées, puis on lève les clamps. Après une défibrillation électrique, le cœur transplanté bat et après l'arrêt de la circulation extra-corporelle qui a duré près de trois heures, il assure à lui seul la circulation.

Le patient à la fin de l'intervention, est ramené alors dans sa chambre.

Les suites doivent être envisagées sous trois chapitres :

1°) *Les suites de la chirurgie du cœur.*

Si elles ne se différencient pas beaucoup de celles d'une intervention majeure à cœur ouvert.
Deux points néanmoins, doivent être notés :

— L'utilisation de Digitaline et celle de micro-doses de Isoproperenol, pour assurer une tension artérielle suffisante.

2°) *Les problèmes immunologiques.*

Outre l'immuran à la dose de 200 mg par jour et la Prednisone, 50 à 60 mg associés à 500 mg d'Hydrocortisone à doses dégressives, la colbaltothérapie a été employée au début.

Le sérum anti-lymphocytaire n'a pas été employé.

La lutte contre l'infection étant assurée par une antibiothérapie standard d'une part, et d'autre part, la désinfection de la chambre du malade, tout en notant qu'il ne s'agissait pas d'une unité stérile. L'absence d'isolement et d'unité stérile, a été à l'origine de la pneumonie à Pseudomonas Aéruginosa, qui devait emporter le malade, le 21 décembre 1967, 18 jours plus tard.

L'autopsie pratiquée une heure et demi après la mort, devait montrer deux faits :

Une pneumonie bilatérale plus importante au niveau du poumon gauche.

L'examen microscopique du cœur a mis en évidence un œdème et une infiltration cellulaire myocardique, quelques foyers d'artérite

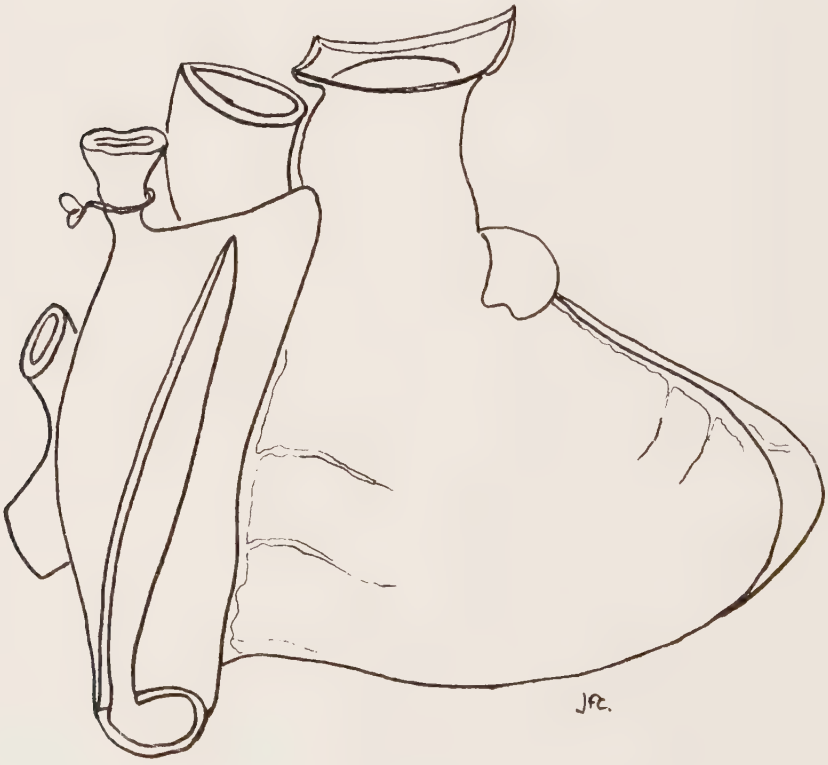


FIGURE 9. *Découpe de l'oreillette droite de Cooley.*

Qui peut couper l'artère du sinus de Keith et Flack dans 70 % des cas.

nécrosante dans les deux ventricules, mais ces réactions de rejet étaient modestes en comparaison de celles que l'on rencontre au cours de l'expérimentation animale.

Le 2 janvier 1968, BARNARD et ses collaborateurs, opéraient le Docteur BLAIBERG, 58 ans. La technique employée était à peu près la même, mais surtout, il bénéficia d'une unité stérile et du non emploi de la cobaltothérapie.

Actuellement, ce malade est toujours en vie, plus d'un an après la transplantation.

Depuis cette première transplantation et ce premier grand succès, de nombreuses transplantations ont été réalisées dans le monde par différentes équipes.

Une centaine de greffes au début 1969, ont été réalisées dans 16 pays différents par quarante deux équipes médico-chirurgicales. 25 survivants ont été observés à courts et à longs termes.

Il est difficile de comparer le travail de ces différentes équipes, car peu d'entre elles ont publié leur méthode et leur résultat.

B — OBSERVATION DES PROFESSEURS

DUBOST Ch., CACHERA J.-P., Hôpital Broussais — 12 Mai 1968

Le malade, C. B... Religieux, âgé de 56 ans, est atteint depuis dix ans d'une coronarite.

Celle-ci a évolué depuis deux ans rapidement, sur un mode sévère, associant crises d'angine de poitrine et infarctus myocardique répétés.

Les troubles coronariens ont débuté en janvier 1958, par un infarctus du myocarde diaphragmatique avec ondes Q en D2 et VF visibles jusqu'en 1961, et dont l'évolution fut favorable, mais le traitement anticoagulant ne fut suivi que pendant deux mois environ.

De 1958 au mois d'Août 1966, aucune crise d'angine de poitrine ne survient et ainsi, le patient peut mener une vie active. Pendant cette période en décembre 1960, une tuberculose pulmonaire bilatérale se découvre, avec infiltration non homogène du lobe supérieur droit et nodule du sommet gauche.

Grâce à une cure sanatoriale et à l'antibiothérapie spécifique, les lésions guérissent.

En Août 1966, deuxième manifestation de la maladie coronarienne. Après plusieurs crises angineuses répétées et longues, pendant plusieurs jours, l'E.C.G. met en évidence des ondes Q en V2, V3 avec aspect QS, des ondes Q minimes en V4 et V5 et un décalage de ST évocateurs.

Les crises d'angine de poitrine survenant aux moindres efforts, obligent le patient à cesser toute activité, et l'histoire de sa maladie, là, se résume à de nombreuses hospitalisations entre-coupées de périodes d'acalmies.

Le moindre effort important entraîne une crise sténocardique, soulagée plus ou moins efficacement par une ou plusieurs capsules de Trinitrine.

Le 5 octobre 1966, il est hospitalisé en urgence à l'Hôpital de la Conception (Pr. OLMER) pour une crise angineuse hyperalgique prolongée (5 heures), incomplètement soulagée par la Trinitrine.

Les E.C.G. faits dans les heures qui suivent, ne montrent pas de signes nouveaux de nécrose, mais des ondes T amples, symétriques, profondes en V4, V5.

Le traitement anti-coagulant institué par l'Héparine, est alors poursuivi par le Pindione à doses efficaces.

Mais le 19 Novembre 1966, au milieu de la nuit, le malade est réveillé par une impression de malaise. La tension artérielle est à 6/4, le rythme cardiaque à 90 battements par minute, les bruits du cœur sont très assourdis, aucuns phénomènes douloureux ne sont notés au cours de ces collapsus, qui dure environ 40 minutes.

Une perfusion intra-veineuse de plusieurs ampoules de Solucamphre permet de rétablir la situation, sans avoir besoin d'employer des vasopresseurs puissants.

On constate alors, sur les E.C.G., une inversion de T en D2 et AVF, et un aplatissement en D3, une surélévation du segment ST en V1 et V2. Ces signes vont persister pendant une dizaine de jours en s'atténuant peu à peu.

Le 1er décembre 1966, une nouvelle crise douloureuse qui nécessite la reprise de l'Héparine, relayée par les antivitamines K, sous forme de Tromexane Aucune modification électrique n'est constatée pendant cette crise.

Cet épisode hyperalgique va être suivi par des crises douloureuses nocturnes, entre 2 heures et 7 heures du matin, qui surviendront avec une certaine régularité, sans modification du tracé électrique.

Dans ces conditions, il est transféré à la clinique chirurgicale cardio-vasculaire de l'Hôpital Broussais, adressé par le Professeur OLMER au Professeur DUBOST, pour la décision de l'opportunité d'une intervention de revascularisation du myocarde du type Vineberg.

A son arrivée dans le service, alors que son état général est satisfaisant, il se plaint de crises douloureuses constrictives, angoissantes, avec la sensation d'une barre rétrosternale, survenant pour des efforts minimes, voir même au repos, en décubitus. Toute activité est impossible et le malade doit garder le lit en permanence.

Deux comprimés et demi de Tromexane permettent de maintenir un taux de prothrombine aux alentours de 28 %.

La tension artérielle est à 14/8. A l'auscultation cardiaque, les bruits du cœur sont très sourds, réguliers à 82 battements par minute.

L'E.C.G. met en évidence un infarctus antéroseptal, avec ischémie étendue.

Sur la téléradiographie du thorax, le cœur semble de volume normal. Le sinus cardio-diaphragmatique est comblé par une frange graisseuse du péricarde. Le sommet droit est occupé par une infiltration non homogène et le sommet gauche par un nodule irrégulier sous-claviculaire. Tout le bord gauche du cœur est immobile à la radioscopie.

Tous les pouls périphériques sont perçus et il n'existe aucun signe périphérique d'insuffisance cardiaque.

La température reste stable aux alentours de 37° et le reste de l'examen somatique ne permet de relever d'anomalies majeures.

66 kg pour une taille de 1 m 70, les examens biologiques sanguins et urinaires sont normaux.

Dans la nuit du 6 Avril 1967, une nouvelle crise hyperalgique incomplètement soulagée par la Trinitrine se déclare et nécessite le recours d'une perfusion d'Héparine. Il n'y a à ce moment là, aucun collapsus, ni élévation thermique, ni modification des transaminases SGOT, seule, une discrète accélération du pouls est notée.

Les thromboélastogrammes successifs montrent une bonne hypocoagulabilité globale.

Les crises douloureuses deviennent alors moins fréquentes.

L'intervention type Vineberg envisagée, est alors récusée après que le malade ait été présenté au Professeur SOULIE.

Le malade est alors mis sous des doses progressives de Propanolol, qui donne un résultat excellent, et permet au malade de récupérer une certaine activité.

Il quitte donc le service le 22 Mai 1967, pour Marseille, avec le traitement suivant : Tromexane : 2 comprimés,

Irrigor : 2 comprimés,

Propanolol : 2 comprimés.

Brutalement, le 6 décembre 1967, une crise d'œdème aigu du poumon survient ; dramatique. La saignée et les traitements classiques permettent de redresser la situation, et de nouveau, le malade est hospitalisé dans le service du Professeur OLMER, où l'on constate des signes d'insuffisances ventriculaires gauches traitées par l'Ouabaïne intra-veineuse.

Cet état précaire peu à peu s'améliore, mais les douleurs angineuses deviennent plus fréquentes, et la consommation de Trinitrine par jour atteint 15 à 20 capsules.

C'est dans ces nouvelles conditions que le malade est transféré à Broussais, pour la deuxième fois, le 9 Mai 1968.

Son traitement était :

Dicoumarol : 3 comprimés et demi un jour et 4 comprimés le jour suivant, en alternance.

Propanolol : 4 à 6 comprimés par jour.

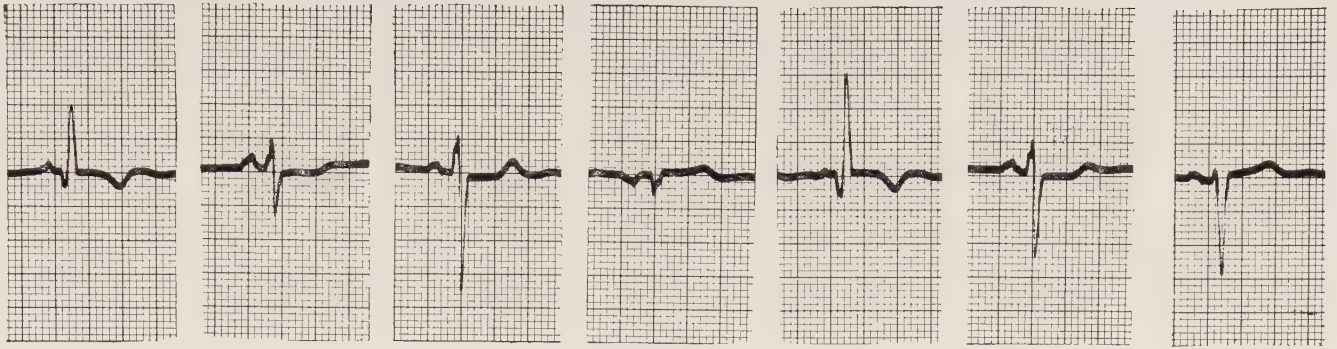
Trinitrine : 20 capsules en moyenne par jour.

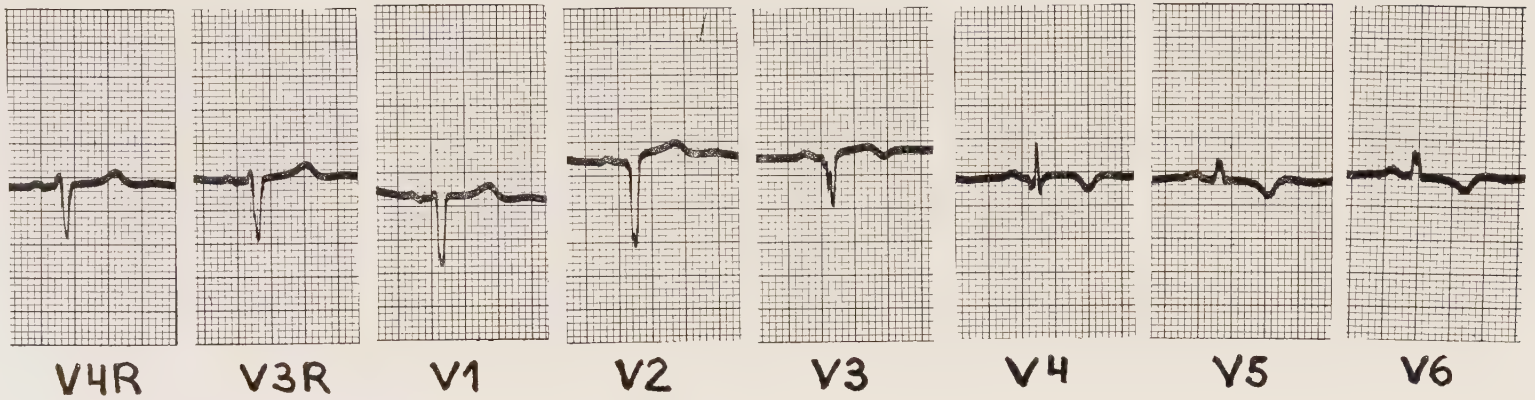
Son poids est de 65 kg, sa tension artérielle à 12/7, le pouls à 64 pulsations minute, toutes ses artères sont perçues et l'indice oscillométrique est à la cuisse de 8, à droite et à gauche, et de 6 aux mollets des deux côtés.

Les bruits du cœur sont sourds, difficilement audibles, il n'y a pas de souffle, ni de galop. Il n'existe pas de signes d'insuffisance caridaque périphérique, le foie est normal.

Radio du Thorax du 20/4/67

10. 5. 1968





L'examen clinique complet ne révèle rien de notable, sinon que les membres sont graciles, aux masses musculaires réduites, un abdomen légèrement distendu avec panicule adipeux développé.

Au point de vue fonctionnel, outre le syndrome angineux, une dyspnée d'effort qui entrave très sévèrement l'activité physique et ne permet que quelques pas quotidiens.

Les douleurs angineuses surviennent même au repos complet.

Quant à l'activité intellectuelle, elle aussi est entravée, car des douleurs apparaissent même en écrivant ou en tapant à la machine.

La radiographie thoracique est similaire à celle faite pendant le séjour hospitalier précédent, les cicatrices tuberculeuses pulmonaires, des deux sommets et le contours cardiaque sont inchangés.

L'E.C.G. montre toujours les signes d'un infarctus antéroseptal et d'ischémie antérieure très étendue. Radio 1 et ECG du 10-5-68.

En accord avec le Professeur SOULIE et le Professeur MAURICE, l'éventualité d'une transplantation cardiaque est alors discutée.

Deux investigations sont jugées alors indispensables avant de prendre la décision opératoire :

Une coronarographie et une ventriculographie gauche.

Les deux examens sont pratiqués le 11 Mai 68 par le Professeur Ag. ECOIFFIER, sous anesthésie générale (Dr. SALAMAGNE) avec un électrocardiogramme permanent et la prise continue de la tension artérielle.

Après cathétérisme rétrogradé des deux artères fémorales, la coronographie est faite d'abord par injection simultanée sus-sigmoïdiennes des deux artères coronaires et prise des clichés fixés au sériographe sous deux incidences (face et profil) selon la technique de J. ECOIFFIER.

Les clichés mettent en évidence l'existence d'une triple atteinte coronaire. (cliché ci-contre).

Le tronc de la coronaire gauche n'est nettement visible, que sur quelques millimètres, l'interventriculaire antérieure n'est pas opacifiée, la circonflexe gauche et l'artère du bord gauche sont très grêles et ne sont visibles que sur leur trajet proximal. L'artère coronaire droite est moins atteinte, mais porteuse de plusieurs sténoses étagées. Dans l'ensemble, la vascularisation du ventricule gauche apparaît très pauvre. Un cathéter est alors poussé dans le ventricule gauche par voie rétrograde et celui-ci est opacifié pendant la prise d'un film de radio cinéma, face et profil.

Cette ciné-angiographie du ventricule gauche montre une immobilité anormale de toute la pointe du ventricule gauche. Seule, la partie postérieure de celui-ci a gardé une certaine contractibilité et assure une éjection ventriculaire gauche de mauvaise qualité. Le produit de contraste n'est pas évacué du ventricule gauche après 22 systoles.

Le caractère très invalidant des troubles fonctionnels, la poussée récente d'IVG, avec œdème pulmonaire ajoutée aux données fournies par ces deux investigations, justifient l'indication opératoire.

La décision de pratiquer un remplacement cardiaque total, par greffe allogénique est prise en accord avec le Professeur SOULIE et le Professeur MAURICE, le 11 Mai 1968, et le malade est préparé pour l'intervention.

— CHOIX DU DONNEUR :

Se basant sur le système principal d'histocompatibilité de l'homme découvert en 1961 par J. DAUSSET, le donneur et le receveur ont été appariés selon leur comptabilité tissulaire, en fonction des antigènes leucocytaires du système HLA.

Quatre receveurs éventuels avaient été groupés.

Deux donneurs éventuels se sont présentés et ont été de ce fait, groupés.

Le receveur possède le même groupe sanguin dans le système ABO (A1) que ses deux donneurs.

D'autre part, les antigènes du système HLA du donneur retenu et du receveur sont les suivants :

ANTIGENES H L A

	1	2	3	4	5	6	7	8	10	11	12	14	16
Receveur Bou.	—	+	+	+	—	—	+	—	—	—	+	+	+
Donneur Gau.	—	—	+	+	+	+	—	—	—	—	+	+	—

Dans le groupe 5 et 6, certains sérums ont donné chez le receveur, une réaction positive.

On sait que le système HLA est composé de trois mosaïques d'antigènes fréquemment associés.

La mosaïque 1 (M a c ou LA^2) avec des antigènes 1 et 2

La mosaïque 3 (4^a) avec des antigènes 3, 4, 5, 6, 14 (PL Gr Ly F^1) 16 (L^{c11})

La mosaïque 7 (4^b) avec des antigènes 7, 8 (7^b) 10 (7^c), 11 (LA^1), 12 (LA^3).

Certains de ces antigènes possèdent entre eux des relations d'allelisme.

C'est ainsi que les antigènes 1, 11, 12, 15 (qui malheureusement n'a pu être déterminé dans ce cas) et le 16, sont des allèles alternatifs au premier sub-locus Mac ou LA.

Les antigènes 4, 5, 8, sont des allèles alternatifs au deuxième sub-locus 4, 5, 8.

A ces deux sub-loci, existent encore d'autres antigènes, non encore sérologiquement déterminés, mais qui peuvent constituer des incompatibilités non actuellement décelées.

Il s'agit donc d'incompatibilité potentielle : dans ce cas particulier, seule, l'incompatibilité partielle portant sur des antigènes 5 et 6, existait entre le donneur et le receveur. Il peut exister en outre, une incompatibilité potentielle dans le cas probable où le donneur n'est pas homozygote pour l'antigène 12.

Si on raisonne par mosaïques d'antigènes fréquemment associées, le receveur possède des mosaïques 3 (4a) et 7 (4b), alors que le donneur ne possède que la mosaïque 3 (4a).

De toute façon, en considérant que le choix avait été fait sur un nombre extrêmement limité de sujets — tant receveurs que donneurs éventuels —, on peut estimer qu'une relative bonne compatibilité avait été trouvée par chance entre le donneur et le receveur.

PREPARATION DU MALADE

La préparation du malade a été réalisée dans un double objectif d'asepsie et d'immuno-dépression.

La veille de l'intervention, le receveur a été baigné, savonné, frotté complètement au Cétalvon, puis rasé entièrement et badigeonné au Phisoex.

La cavité bucco-pharyngée était elle, nettoyée à l'Hexitril, la cavité nasale enduite de pommade à la Bacitracine - Néomycine.

En outre, le malade recevait deux millions d'unités de Pénicilline standard et un gramme de Streptomycine par voie intra-musculaire.

La flore microbienne du receveur avait été identifiée par des prélèvements cutanés, bucco-pharyngés, nasaux, périnéaux (Dr. ACAR, Laboratoires de bactériologie de l'Hôpital St Joseph). L'antibiogramme de cette flore avait été réalisé.

Le traitement immuno-dépresseur était également commencé avant l'intervention, associant :

Per os : Immuran (Azathioprine)
100 mg la veille,
250 mg le matin de l'intervention.

Par voie intra-musculaire : Une globuline hérérologue anti-lymphocytaire (GAL), préparée par les Laboratoires CHOAY, sous le contrôle du Professeur G. MATHE :

10 ml la veille,
20 ml le matin même de l'intervention.

INTERVENTION

A — PRECAUTIONS D'ASEPSIE

Dans les conditions actuelles, les thérapeutiques immuno-dépressives font courir à l'opéré d'une greffe d'organe, un risque infectieux accru.

Ce risque important déjà pour les transplantations rénales et hépatiques, se trouve considérablement augmenté par les conditions même de la transplantation cardiaque.

Chirurgie à thorax ouvert de longue durée, circulations extracorporelles, surveillance électronique, le tout nécessitant un personnel nombreux en salle d'opérations ; enfin, multiplicité des voies d'inoculation possibles, cathéters veineux, artériels, etc...

C'est donc pourquoi des précautions importantes ont paru indispensables actuellement.

L'ensemble du bloc opératoire (4 salles d'opérations et leurs annexes) fut fermé la veille de l'intervention. Sols et murs furent lavés avec une solution phéniquée, ainsi que le mobilier et les appareils indispensables.

Tous les locaux furent fermés et soumis à une désinfection de 12 heures par rayons UV et aérosols antiseptiques (Aérovap).

Le personnel de salle d'opérations, les équipes chirurgicales, anesthésiste, de circulation extra-corporelle, techniciens, furent admis dans le groupe opératoire, après passage dans un vestiaire transformé en sas.

Tous les vêtements furent changés contre des vêtements stériles en matière non tissée à usage unique, (Société Rhône Poulenc).

Tout le matériel, ampoules, flacons, contenant les drogues et solutés, avait été stérilisé au préalable ; ainsi que le matériel anesthésique, sondes, laryngoscopes, tubulures, raccords d'appareil d'Engström.

Tout le personnel admis en salle d'opérations fut revêtu de casaques, de bottes, de masques, de gants stériles.

B — ORGANISATION DE LA BANQUE DU SANG
(Dr JEAULMES, Dr. TERRIER)

Afin d'obéir aux mêmes impératifs, la collecte du sang pour les circuits extra-corporels, fut organisée dans des conditions de stérilité aussi poussées qu'il était possible de le faire.

Les flacons avait été stérilisés à l'autoclave, la salle de prélèvements désinfectée, le personnel chargé de la collecte habillé stérilement.

Les flacons remplis furent placés, dans des containers stériles pour être acheminés vers les salles d'opérations. Là, les anesthésistes d'une part, les opérateurs du circuit extra-corporel, d'autre part, pouvaient utiliser ces flacons sans danger de contamination.

C — CONDITIONS DE PRELEVEMENT DE L'ORGANE

Le donneur retenu en fonction des compatibilités leucocytaires, fut un homme de 37 ans, célibataire, décédé d'une hémorragie cérabroméningée cataclysmique.

Ce malade avait été admis cinq jours auparavant à l'Hôpital Broussais, car il présentait tous les critères cliniques du coma irréversible.

La ponction lombaire avait ramené un liquide céphalo-rachidien hémorragique, fait de sang pur.

Les fonctions cardio-vasculaires furent entretenues jusqu'à l'intervention.

D'une part, tension artérielle aux alentours de 10 de maxima, grâce à une perfusion continue à dose variable d'une solution de Métaraminol.

D'autre part, correction très stricte de tous les désordres métaboliques. (Apport calorique suffisant, pH à 7,35, électrolytes ramenés à la normale), assurant une homéostasie convenable.

La fonction respiratoire complètement abolie, comme il est normal de le voir dans ce type de coma, fut rétablie par intubation trachéale et mise sous ventilation mécanique par un appareil d'Engström.

Le tracé électro-encéphalographique fut vérifié quotidiennement pendant les cinq jours d'observation, il se révéla plat à tous les examens, sur toutes les dérivations (6) pendant les 20 minutes que durait l'enregistrement.

Le protocole légal constatant les lésions irréversibles du cerveau fut établi et signé par le Docteur HOUDARD, Neuro-chirurgien de l'Hôpital Lariboisière et le Docteur WALTER, Electro-encéphalographiste des Hôpitaux de Paris, le 12 Mai à 11 h. 30.

Le donneur fut conduit alors en salle d'opération pour le prélèvement le 12 Mai 1968 à 13 h. 30, après que l'autorisation légale ait été signée par la famille.

A 13 h. 50, après l'héparinisation 3 mg/kg, le thorax du donneur est rapidement incisé. Toutes les manœuvres de réanimations artificielles sont alors stoppées et le certificat de décès peut être établi par l'administration dans les formes habituelles.

Un circuit extra-corporel, muni d'un échangeur thermique et d'un oxygénateur Sac de Rygg est alors établi entre l'oreillette droite et le tronc brachio-céphalique artériel droit (retour veineux par gravité).

Le liquide de perfusion était composé de sang citraté, hépariné et recalcifié, dilué avec du Ringer lactate, tamponné avec une solution de THAM pour obtenir un pH à 7,35.

Cette circulation extra-corporelle permet d'amener alors la température centrale du donneur à 20° centigrade.

A cette température, le débit de la pompe artérielle est réduit de 1500 ml/mn à 400 ml/mn, afin de pouvoir passer en perfusion d'organe isolé en clampant les deux veines caves et l'aorte au delà du tronc brachio-céphalique. Une sonde de décharge dans le ventricule gauche a permis d'éviter toute distention au moment de la fibrillation à 27°.

Cette perfusion du cœur-poumon isolés, permet d'abaisser la température du myocarde aux environs de 10° centigrade.

La pompe est alors stoppée et le cœur est prélevé par sections successives des deux veines caves, des veines pulmonaires de l'aorte, au delà du tronc artériel brachio-céphalique droit et de l'artère pulmonaire au niveau de ses branches droites et gauches.

Le cœur ainsi prélevé est plongé dans une solution de Ringer lactate à + 5° centigrade et transféré dans la salle d'opérations voisine, où a été préparé le receveur (La canule artérielle dans le tronc brachio-céphalique a été conservée, ainsi que le clamp aortique).

D — LA TRANSPLANTATION CARDIAQUE

La patient est placé à 13 h. 50, en salle d'opérations. L'induction anesthésique est assurée par l'injection intra-veineuse de Penthio-Barbital sodique (Penthotal), 65 mg de Dolosal, Flaxedil 160 mg, intubation trachéale et ventilation mécanique (Engström).

Après avoir cathétérisé deux veines aux membres supérieurs et de l'artère radiale gauche pour une prise de pression artérielle continue électronique (Appareil Telco), le thorax est ouvert par sternotomie médiane verticale à 14 h. 40.

L'ouverture du péricarde permet de vérifier que les lésions sont concordantes à celles que laissaient prévoir les diverses investigations pré-opératoires.

La coronaire gauche, la circonflexe gauche et l'interventriculaire antérieure sont transformés :

Petite, dure, en tuyaux rigides calcifiés et marqués d'irrégularités, la coronaire droite est elle-même athéromateuse et présente des indurations monoliformes. Le ventricule gauche, n'est pas dilaté, se contracte peu, en accord avec les données de la ventriculographie.

Après héparinisation (3 mg/kg), une circulation extra-corporelle est établie entre les deux veines caves et une canule artérielle introduite dans l'aorte ascendante au centre de deux bourses, suivant la technique habituelle.

Il a fallu en effet, renoncer à canuler l'artère iliaque droite ce qui avait été prévu initialement, en raison d'une fausse route déterminée par des lésions athéromateuses.

A 15 h. 40, le transplant est apporté par l'équipe de prélèvement. On vérifie qu'il n'existe pas de discongruance trop importante entre les deux cœurs.

Seule, l'aorte du transplant paraît d'un tiers plus petite que celle du receveur. Mais on estime qu'il sera possible de raccorder les deux aortes au prix d'une coupe oblique et la décision est prise d'effectuer le remplacement cardiaque.

La circulation extra-corporelle est commencée à 15 h. 44, la température œsophagienne du malade est abaissée aux environs de 25° centigrade.

La canule de perfusion du transplant est alors immédiatement raccordée à une ligne artérielle alimentée par une pompe séparée assurant un débit de 200 ml/mn.

L'excision du cœur du receveur est alors entreprise.

Elle comporte successivement la section de l'aorte et de l'artère pulmonaire, aussi près possible des valves sigmoïdes, puis la section de l'oreillette droite, du septum inter-auriculaire et l'oreillette gauche, aussi près que possible du massif ventriculaire dans le sillon auriculo-ventriculaire. Il s'agit donc d'une ventriculectomie.

La suture du transplant débute à 16 h. 05. Effectuée par deux opérateurs, dans le but de gagner du temps, qui dans l'ordre, suturent successivement le versant droit du septum inter-auriculaire, oreillette droite, versant gauche du septum inter-auriculaire, oreillette gauche.

L'étanchéité de ces différents surjets est vérifiée d'emblée, et pour être complète, nécessitera quelques points sur l'oreillette gauche.

L'artère pulmonaire, puis l'aorte sont ensuite suturées par un surjet double. La perfusion du transplant est interrompue pendant la suture aortique.

Les clamps sont levés à 17 h. 20. La durée totale de suture a donc été de soixante quinze minutes.

Après une purge soigneuse de l'air contenu dans les cavités gauches et après avoir assuré le réchauffement à 32°, le cœur est défibrillé au premier choc électrique.

Mais, malgré cela, le cœur reste inefficace et une circulation d'assistance doit être maintenue encore pendant 20 minutes avant d'observer des contractions efficaces et satisfaisantes.

Cette inefficacité semble due pour une part, à une embolie gazeuse de la coronaire droite.

A 17 h. 59, il est donc possible d'arrêter la circulation extra-corporelle, soit après deux heures quatorze minutes de perfusion. Cependant, dès ce moment, la tension artérielle s'abaisse rapidement et une onde d'ischiémie apparaît sur le scope de l'électrocardiographe.

Une courte assistance de 3 minutes associée à la mise en route d'une perfusion d'Isopropyl Noradrénaline (Isuprel 1,2 mg dilué dans 250 ml de soluté glucose isotonique) permet enfin cette fois, d'arrêter définitivement la machine.

Les pressions dans les différentes cavités sont prises alors et l'on note :

30-15 mm Hg dans le ventricule droit,
22-12 mm Hg dans l'artère pulmonaire.

alors que la pression aortique est stable à 130-80 mm Hg, et que le rythme est sinusal à 90 battements par minute.

Le patient peut alors être déconnecté de la machine.

Après une hémostase scrupuleuse, le péricarde est fermé sur un drain aspiratif et le sternum rapproché par des fils d'acier sur un deuxième drain rétro-sternal.

Il avait été prévu de fixer deux électrodes d'entraînement électro-systolique sur l'épicarde, mais devant le rythme sinusal stable et la bonne tenue de la fonction myocardique, il a semblé que l'on pouvait dans ce cas, s'en dispenser.

La suture cutanée s'effectue à 19 h. 59, soit une durée totale d'intervention de cinq heures quinze minutes.

A 20 h. 14, le malade est réveillé, conscient et répond facilement aux questions et aux injonctions.

La perfusion d'Isuprel est maintenue et le patient est laissé en observation sur la table d'opération jusqu'à 21 h. 30.

Il est alors placé sur le lit stérile destiné à assurer son transport jusqu'à l'unité stérile.

Transport à l'unité stérile.

Le transport du greffé du cœur depuis la salle d'opérations jusqu'à l'unité de soins stériles, impose deux impératifs :

a) ne pas contaminer le malade pendant le transport,

b) ne pas contaminer l'unité stérile au moment de l'introduction du malade dans ce local.

Les mesures prises pour satisfaire à ces deux obligations furent celles-ci :

Le lit du malade fut placé la veille de l'intervention dans le bloc opératoire et entièrement stérilisé par lavage au phénol et exposition aux ultra-violets.

Ce lit fut ensuite équipé d'un matelas et d'un oreiller en latex aéré (Dunlopillo) stérilisés aux rayons gamma, et livrés sous double enveloppe stérile.

Le lit fut équipé d'une literie en matériau non tissé (draps, taie d'oreiller) stérile à usage unique, fournie sous enveloppe stérile (Société Rhône Poulenc).

A la fin de l'intervention, le malade fut de nouveau badigeonné entièrement d'une solution antiseptique (Phisœx) puis placé sur le lit stérile.

Ce lit stérile fut alors enveloppé entièrement dans une cloche de plastique transparent spécialement conçue à cet usage (Société Rhône-Poulenc) et pourvue de deux paires d'orifices munies de gants brassards, de façon à pouvoir assurer les soins et la ventilation au ballon, à l'intérieur de la cloche (système identique à celui des couveuses pour prématurés).

Une fois enveloppé, le lit fut monté sur un train de roulement accessoire démontable. Le transport peut alors être effectué facilement dans de bonnes conditions jusqu'au sas de l'unité stérile.

Dans ce sas, le train de roulement accessoire et la bulle de plastique protégeant le lit et le malade, furent abandonnés.

Le lit et le malade peuvent alors être introduits dans la chambre stérile proprement dite, sans risque de contamination par les roulettes ou par les poussières, comme le prouvent les examens bactériologiques qui furent pratiqués.

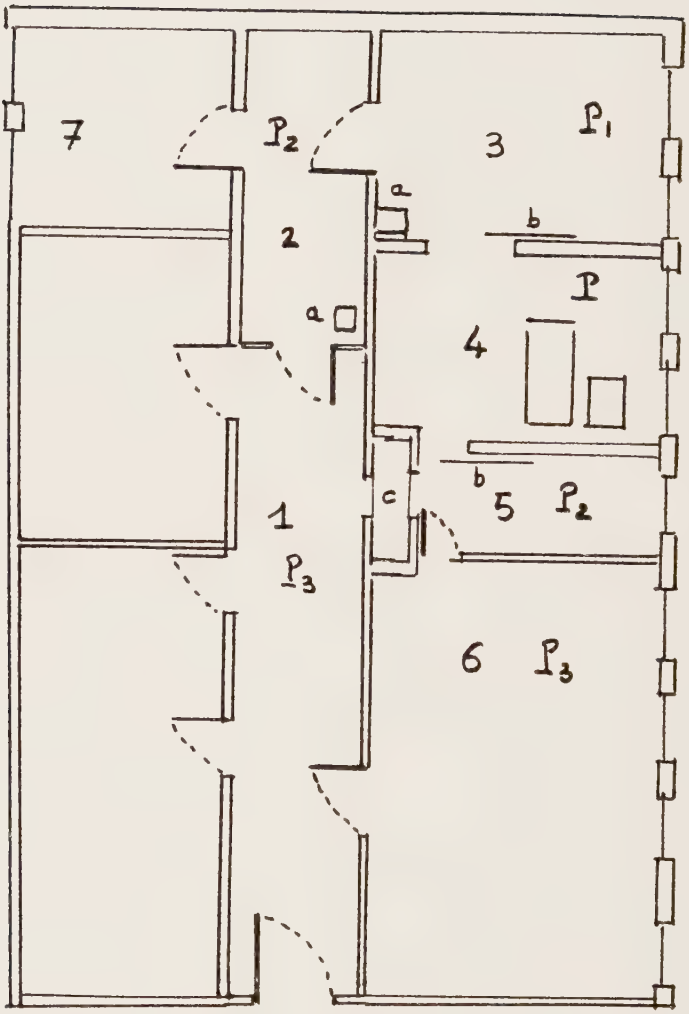
L'unité stérile.

Dans l'état actuel de nos moyens immuno-dépresseurs, l'installation d'une unité stérile entièrement équipée, tant en matériel qu'en personnel autonome, paraît indispensable à la réalisation d'une transplantation cardiaque dans les meilleures conditions.

C'est donc pourquoi une unité stérile fut aménagée à la clinique chirurgicale cardio-vasculaire avec le concours du Docteur MARTIN, Ingénieur des Hôpitaux et de Monsieur LAROUSSE, Architecte de l'Hôpital Broussais.

Cette unité fut achevée quelques jours avant l'intervention.

De toute façon, aucune recherche de donneurs ne fut entreprise avant l'achèvement complet des travaux.



Unité stérile

1 Couloir d'entrée.
2 Sas semi-stérile d'entrée.
3 Chambre de réserve stérile.
4 Chambre du receveur stérile.
5 Sas semi-stérile de sortie.
6 Pièce de sortie.
7 Chambre de garde.

a Lavabo eau stérile.
b Porte coulissante.
c Guichet sas de sortie.

P supérieur à P1, supérieur à P2, supérieur à P3 (Pression régnante dans les pièces).
On ne peut traverser l'unité stérile que dans le sens 1 à 6.

Cette unité comporte un sas d'entrée, une chambre de garde, un local pour le matériel, la chambre du malade, (60 m3), un sas de sortie (Voir le plan).

Un sens unique obligatoire avait été imposé, de telle manière que ni le personnel, ni les déchets du matériel usagé, ne puissent repasser par le sas d'entrée.

La stérilité se faisait en deux étapes.

Sas d'entrée semi-stérile, puis le local du matériel et la chambre du malade, stérilité maxima.

En aval de la chambre du malade, le sas de sortie, semi-stérile qui débouchait sur une grande pièce de dégagement. Un système d'interphone permettant de relayer la chambre stérile à la chambre de garde. D'autre part, un téléphone était installé dans le local au matériel permettant de communiquer avec l'extérieur.

Les portes de la chambre du malade étaient à glissières, à commande électrique, faisant office de valves.

Elles se révélèrent à l'usage, un peu bruyantes.

La climatisation de la chambre stérile et du local du matériel était réalisée par un système NESSI. Celle-ci comprenait un réseau de gaines indépendantes pour chaque pièce, débouchant au plafond par des voies très larges permettant d'éviter les phénomènes de courant d'air localisé.

Cet air pulsé était d'abord filtré deux fois (avec un second filtre bactériologique) et subissait un traitement germicide.

Il était admis en légère surpression, ce qui permet d'éluder les problèmes délicats de l'étanchéité des portes et des fenêtres.

Enfin, il était maintenu à une température constante et à un degré d'humidité compris entre 25 et 50 %.

Pour accroître la stérilité de l'air ambiant, on fit appel à deux autres systèmes :

Un premier système d'appareil germicide « paragerme » à rayonnements ultra-violets dans la longueur d'onde de 2537 $\mathring{A}$, avec une puissance de 30 W pour 20 m3 d'air à traiter. Deux appareils avaient été disposés dans le sas d'entrée et dans les deux pièces principales, ainsi que dans le sas de sortie. En particulier, au dessus de chaque porte, un appareil faisait un rideau de rayonnement.

Ces différents appareils étaient à rayonnement protégé, ce qui permet d'éviter tout incident ou accident pour le personnel.

Un deuxième système d'appareil « aérovap », posé à même le sol, (2 appareils par pièce) qui traitait l'air d'une façon permanente.

Les différents appareils médicaux entreposés dans le local du matériel, (appareil d'Engstrom, respirateur de Bird, appareil électro-

nique de Monitoring un scialytique portatif, un électrocardiographe, un appareil de radio portatif),avaient été au préalablement stérilisés sous la direction du Dr LAURENS.

En particulier, les appareils de respiration artificielle avaient été traités par le système « Aérovap » (formol — ammoniaque), puis rincés par de l'air comprimé stérile et de l'oxygène.

En outre, un appareil de radio à transistor et un appareil de télévision avaient été stérilisés par le formol.

Dans le sas d'entrée et le local du matériel, un lavabo alimenté en eau stérile, avait été aménagé. Leur bouche d'évacuation était protégée par un syphon désinfecté en permanence par de l'eau de javel.

La chambre du malade ne comportait que le minimum de mobilier, outre le lit, un fauteuil, deux tables à roulettes, un appareil de monitoring, avec une tente à oxygène, un bloc d'aspiration, un matelas alternating.

Les déchets et le matériel usagé, étaient obligatoirement évacués par le sas de sortie, par l'intermédiaire d'un guichet muni d'une sonnette et de portes à ouverture décalée, sous rayonnement ultra-violet permanent, empêchant ainsi toute faute d'asepsie.

Trois fois par jour, le sol était lavé par une solution antiseptique.

En permanence, l'équipe de l'unité stérile se composait d'un chirurgien, d'un médecin réanimateur, d'une infirmière et d'une aide soignante, qui se relayaient toutes les huit heures.

L'équipement en linge, en vêtements stériles et en literie, fut entièrement réalisé en matériau non tissé à usage unique (Société Rhône-Poulenc). Ce matériau devait simplifier et résoudre tous les problèmes de manutention, de nettoyage, de stérilisation.

Chaque équipe se déshabillant avant de pénétrer dans le sas d'entrée. Puis après s'être lavé les mains au lavabo stérile, et se les être passées à l'alcool, revêtait une première tenue stérile, avec bottes et bonnet.

Le personnel qui devait être auprès du malade, passait dans le local du matériel, là, il pouvait revêtir une blouse de chirurgien avec masque et mettait une paire de gants stériles.

Ceux-ci étaient changés après toute manipulation du malade après s'être relavé les mains avec de l'eau stérile.

Enfin, l'équipement de l'unité était complété par la fourniture de bassins, urinoirs, crachoirs, vaisselle stérilisée et emballée sous double enveloppe.

Les différents médicaments étaient conservés dans le sas d'entrée et distribués au fur et à mesure des besoins, après avoir séjourné dans leur conditionnement d'origine, dans des bains d'alcool et sous ultra-violet.

Les casettes de films de radiographie, elles, après passage sous des rayons ultra-violets, étaient réceptionnées par le sas d'entrée et mises dans une enveloppe de matériau non tissé stérile (taie d'oreiller) et évacuées une fois impressionnées par le guichet du sas de sortie.

Le fonctionnement de cette unité fut placé sous la direction de Madame MAURY, surveillante générale, qui en supervisa avec beaucoup d'efficacité les moindres détails.

Il faut noter, l'importance de la stérilité en deux étapes et de la compétence ainsi que la conscience professionnelle du personnel pour maintenir cette unité stérile.

SURVEILLANCE BACTERIOLOGIQUE

La surveillance bactériologique fut assurée par le Docteur J.-F. ACAR (Chargé de Recherches à l'INSERM — Chef de Laboratoire de bactériologie de l'Hôpital Saint-Joseph).

Elle obéissait au schéma suivant :

1°) *Préparation du malade :* Le but recherché est de présenter le malade à l'intervention sans germe pathogène sur le revêtement cutanéo-muqueux.

Des prélèvements systématiques sont faits au niveau des muqueuses conjonctives, nasales, pharyngobuccales, anales, de la peau, aux plis de flexion, aux creux axillaires et inguinaux, au niveau du périnée, des anciennes cicatrices, (germes prisonniers qui peuvent réapparaître dans certaines conditions), en l'absence de tout traitement antibiotique.

La peau fut traitée par secteur (carré de 1 à 2 cm de côté repéré), le prélèvement s'y faisant soit par grattage, soit par empreinte.

Les ongles des doigts ne furent pas oubliés, ni ceux des orteils.

De même, la culture de l'expectoration, des urines, des selles, a été faite à la recherche des espèces pathogènes.

Après ces multiples prélèvements, il fut mis en évidence en dehors des germes banaux saprophytes, de tout être humain certains germes pathogènes ou pouvant le devenir, et plus particulièrement chez le malade : un streptocoque, quelques germes à gram négatif et des levures (cf tableau).

En outre, ce long travail permit de découvrir dans la cavité bucco-pharyngée du malade, un streptocoque beta hémolytique du groupe A.

Trois jours de traitement par la Pénicilline ont permis d'éliminer complètement celui-ci, et 36 heures avant l'intervention, ce germe avait disparu de la gorge du malade.

La veille du jour de l'intervention, de nouveaux prélèvements permirent de s'assurer que de nouveaux germes n'avaient pas fait

leur apparition. Ce qui aurait pu se produire en raison des nombreuses investigations pré-opératoires que dût subir le malade, peu de temps avant l'intervention.

Mais cette étude bactériologique serait incomplète si elle ne comprenait pas la vérification des foyers microbiens connus (recherche du passé pathologique du malade) et dans ce cas précis :

Sinus maxillaire et frontaux, (sinusites fréquentes au cours de chaque hiver).

Antécédents pulmonaires (tuberculose ancienne ayant débuté en 1960 et stabilisée sinon guérie, par un traitement antibiotique spécifique).

2°) *Surveillance dans l'unité stérile :* de la contamination exogène. L'appoint des appareils à l'hexylresorcicol et des ultra-violets pour réduire toute contamination aérienne (air pulsé stérile en surpression), le sens unique du passage du personnel et du matériel, le lavage trois fois par jour du sol, avec des solutions phéniquées, l'évacuation rapide des crachats, des urines, des matières fécales, (sur lesquels seront faits des prélèvements bactériologiques), par le guichet de sortie, le changement de gants ou de vêtement du personnel entre les temps de manipulation du malade et ceux de l'entretien de l'environnement.

Réalisent un ensemble de précautions qui permit de maintenir constamment l'unité stérile en état de contamination minimum.

Enfin, la compétence du personnel spécialement entraîné dans les unités stériles du Centre de transplantations rénales de l'Hôpital Necker, fut un facteur important de la réussite de cette entreprise.

A la discipline la plus stricte, s'ajoute une surveillance bactériologique systématique du :

a) *Personnel :*

Celui-ci avait subi avant l'intervention, un examen bactériologique, portant sur des prélèvements au niveau des fosses nasales, de la cavité bucco-pharyngée, de la peau. Tout le personnel porteur d'un germe pathogène fut exclu.

Un des membres indispensables fut obligé de recourir à un traitement par des applications nasales et périnarinaires de pommade à la Néomycine-Bacitracine, et au port d'un double masque lors des passages dans l'unité stérile, pour éviter la dissémination d'un staphylocoque doré nasal.

b) *Le matériel :*

venant de l'extérieur, était stérilisé à l'Oxyde d'Ethylène et transmis sous deux emballages. Pour certain petit matériel, l'utilisation des ultra-violets et l'immersion dans l'alcool à 90° et un ammonium quaternaire, apparut suffisant. Des prélèvements bactériologiques à titre de sondage, furent faits à intervalle régulier, sur le matériel.

JOURS	MAI	10	12	13	14	15	16	17	18	19
HEMOCULTURE	AERO	-			0	3 hémoc. 0	3 hémoc. 0	-	0	-
	ANAERO	-			0	0	0	-	(souillure?) 1 col.de coryné aéro	-
M. NASALE M. PHARYNGEE	SAPROPHYTES	coryné Strepto ⍺ hémol. Neissèria		0 flore banale	0 Staph non pathogène Strepto ⍺	0 Staph non pathogène Strepto	0 flore banale	- flore banale	- flore banale	- flore normale
	PATHOGENES	Strepto ß hémol (PTCE) (S)		Strepto ß: 0 Levures : rares colonies	0 rares levures	0 rares levures	0 levures	0 rares levures	0 rares levures	0 0
ASPIRATION		-	stérile							
EXPECTORATION	SAPROPHYTES	flore salivaire			Staph non path	Staph non path.		flore salivaire	flore salivaire	flore salivaire
	PATHOGENES	0			rares levures (origine salivaire)	rares levures (origine salivaire)	quelques levures	0	0	0
	B K	0	0		0	0	0	0		0
URINES		100 bact /ml (cocci gr flore banale de l'urethre)		0	10.000 germes /ml E. coli ASKCTSu Cyto : 0 (flore liée aux conditions de prélèvements)	quelques E. coli	7800 bact/ml E. coli ASKCTSu	10.000 E. coli	29.000 E. coli (ASKCTSu) Protéus M ACTCO	
SELLES	STAPHY	0			0			0		0
	LEVURES	0			+			+ (rares)		0
	PSEUDONONAS	0			0			0		0
	ENTEROB.	flore à coli.			E. coli Protéus Morgani			E. coli (ASKCTSu)		E. col Protéu Morga
PEAU	M. SUP.	-				pli du coude: 0 gauche	0			E. col Protéu Morga
	TRONC	-								
	ING. PER	Staphylo non path.				pas de culture	qq col. de Staph non path			Staph. non pa E. col Protéu Morgan
	M. INF	Staphylo non path.					Staph. non path.			E. co
DIVERS	CICATRICE						Saphène gauche E. coli (ASKCTSu)	Saphène gauche E. coli		
	CATHE Sondes			cathé. veineux bras droit 0	sonde vésicale stérile	Drain péricardique 0	cathé artériel 0	cathé artériel gauche M.S 0		
	P. HEMATOME						Tous les cathéters sont stériles sauf le		ponction d'hématome stérile	
	P. PLEURALE						saphène interne gauche qq E.coli (ASKCTSu)			ponct pleur cultur négati BK :
VIRUS	PHARYNX									
	URINES									
VIRUS	SEROLOGIE									
	TRAITEMENT	Pénicilline G 10 M Strepto 1 gr						RIMIFON	600 mg.	

2	23	24	25	26	27	28	29	30	31	JUIN 1	4	5	6	7
0	-	-	-		-	-	-	-	-	-	Bacille (souillure)	-	-	-
	-	-	-		-	-	-	-	-	-	0	-	-	-
re male	- flore normale	- flore banale	- flore banale		- flore banale	- flore banale	- flore banale	- -	- flore banale	- -	- flore banale	- -	- -	0 flore banale
0	quelques levures	0 levures	levures		levures	levures	levures	-	quelques levures	-	quelques levures	-	-	quelques levures
	-	flore salivaire	flore sali- vaire		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	quelques levures	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0/ml oli	3.000 bact/ml E. coli (ASKCTSu) Prot. Morgani	30.000 E.coli /ml (ASKCTSu) Prot. Morgani ACTCO Ri Staph. blanc PMSKCTERi	15.000/ml E. coli (ASKCTSu Rif) Prot Morg. ACTCO Rif. Staph bland		10.000/ml E. coli Prot. Morgani quelques levures	10.000 /ml E. coli Protéus levures rares	10.000/ml E. coli Protéus levures rares	2.000 bact/ml E. coli (pas de levures)	-	2.000 bact/ml E. coli + rares levures	< 1.000 bact/ml E. coli Protéus	-	-	< 2.000 bact/ml E. coli
0	+(très rares) PMSKCTERi	++	-		-	0	0	0	0	0	0	0	-	-
$/10^6$	$*200/10^6$	$+1000/10^6$	-		-	0	+(très rares)	0	0	0	0	0	-	-
0	0	0	-		-	0	0	0	0	0	0	0	-	-
oli TSu Ri $/10^6$	E. coli (ASKCTSu Ri) 50.000 $/10^6$	E. coli (Rif:R) $10^6/10^6$	-		-	E. coli (inchangé)	E. coli	E. coli	E. coli habituel	E. coli habituel	E. coli habituel			
		staph non pathogène									peau normale stérile			
rile			dos et fesses : qq/E.coli Prot. Staph blanc		qq:E.coli (phlyc- tène)	Stérile .phlyc- tène .peau	Escharre stérile		phlyctène stérile		phlyctène E. coli (rare)			phlyctène stérile
oli ge le dance	E.coli Prot.M Ri S Entéro	E. coli (Rif R)			culture stérile						stérile			
									poignet gauche stérile					

c) L'unité stérile elle-même, a été surveillée quotidiennement par des prélèvements systématiques, (lavabo, robinets, bouche d'évacuation, tables où étaient entreposé le matériel, téléphone, poignées de portes, mur, sol).

3°) *Surveillance du malade et de sa propre flore.*

A l'examen des excrétats, se sont ajoutés les hémocultures régulières et les prélèvements cutanéo-muqueux (nez, gorge, plis de flexion, cicatrices). L'équilibre bactériologique du malade est ainsi surveillé. Les bactéries potentiellement pathogènes en particulier, les gram négatifs du tube digestif, sont fichés et leur sensibilité testé. Ceci fut fait dans le but d'établir une base préalable à un traitement antibiotique urgent, qui aurait eu à être présent devant l'éclosion d'un syndrome infectieux avant la réponse du laboratoire.

Dans le cas du malade, le risque dû aux rares colonies de staphylocoques dorés présentes dans les selles, paraissait moindre que celui des germes gram négatifs. Un Escherichia coli multi-résistant et un protéus morgani avaient été isolés dans des selles, avec une grande régularité.

La densité des cultures resta constante et à aucun moment, la prolifération alarmante d'un de ces germes n'apparut.

Un fait particulier mérite d'être rapporté : sur la peau à divers endroits, la région péri-anale et sur des lésions de grattage, furent retrouvés l'Eschérichia coli et le protéus morgani d'origine intestinale.

Malgré les soins, le lavage au phisœx trois fois par jour, du périnée et de la peau du malade, les germes réapparaissaient progressivement, et plus particulièrement la contamination se faisait au niveau des cuisses de la face postérieure à la face antérieure des membres inférieurs.

La solution de ce problème fut relativement simple, car, si ni la toilette minutieuse, ni le changement de draps, n'arrivaient à éliminer ces germes, ceux-ci ne pouvaient venir que du matelas et réensemencer les draps dès qu'ils étaient mouillés ; ceci conduisit à changer le matelas régulièrement.

A la reprise de l'alimentation, un nouvel équilibre bactériologique se fit jour. L'Escherichia coli résistant, les protéus morgani diminuèrent progressivement au profit d'escherichia coli sensibles à tous les antibiotiques.

Quant au problème de la tuberculose pulmonaire chez le malade, elle se présentait sous un jour particulier.

Tuberculose ancienne (8 ans), traitée d'une façon déséquilibrée par des antibiotiques spécifiques et des cures sanatoriales. Néanmoins, elle semblait stabilisée. Depuis plusieurs années les images radiologiques (cicatrice d'une infiltration du sommet droit et du sommet gauche), n'avaient pas bougé et pouvaient être considérées comme des cicatrices stables.

Mais il fut jugé quand même plus prudent d'employer deux antibiotiques anti-tuberculeux : le RIMIFON, la RIFAMPICINE.

La Rifampicine, entraîna un épisode ictérique dû à la toxicité hépatique propre — surajoutée vraisemblablement à celle de l'Immuran — et l'apparition de quelques levures dans le milieu intestinal bien que l'équilibre général de la flore n'ait pas été modifié. La Rifampicine fut alors arrêtée et le Rimifon maintenu seul.

Néanmoins, l'usage de la Rifampicine eut une conséquence inattendue. En effet, tous les germes digestifs du malade devinrent rapidement résistants à cet antibiotique, dont le taux de mutation élevé est bien connu. Ceci a permis de suivre la destinée des germes ainsi marqués dans l'environnement du malade. Ainsi, lorsque le malade fut sorti de l'unité stérile, et mis dans une chambre isolée propre, en demi-stérilité, pendant la période de réadaptation à la vie normale, les souches retrouvées sur les objets, la literie, le lavabo, appartenaient à la flore digestive du malade compte-tenu de leur résistance à la Rifampicine.

Cette réadaptation à la vie normale ne posa pas de problème. Peu à peu, le personnel put approcher le malade sans vêtement stérile et sans gants ; puis sans bavette. La flore microbienne du malade ne changea pas. Aucun germe pathogène ne se développa dangereusement. Ainsi, petit à petit, le malade put reprendre une vie normale.

Ainsi, le malade ne reçut que pendant quelques jours, un traitement antibiotique à large spectre, associé aux antibiotiques anti-tuberculeux et à un traitement contre les levures. Ceux-ci seuls, furent continués sans interruption.

La technique bactériologique employée vis-à-vis des antibiotiques, présentait deux avantages : ne pas ajouter une thérapeutique qui aurait pu isoler rapidement des germes résistants d'une part, et d'autre part, éviter la prolifération des levures toujours indésirables chez des malades sous immuno-dépresseurs.

Certes, ceci ne résume qu'un schéma qu'il faut adapter et compléter pour chaque cas. Mais il permet une attaque du problème bactériologique de ces malades soumis au traitement immuno-dépresseur.

Les résultats obtenus prouvent que ce schéma a permis de résoudre les problèmes qui se posaient chez un tel malade.

SUITES OPERATOIRES IMMEDIATES

Le 12 mai 1968, à 21 h. 30, le malade est placé dans l'unité stérile.

Il est à ce moment là conscient, sous intubation trachéale, en assistance ventilatoire par un appareil de Bird. Il reçoit par voie intra-veineuse une perfusion de 1,2 mg d'Isopropyl Noradrénaline (Isuprel) en solution dans 250 cl de soluté glucosé isotonique, au débit de deux gouttes minute.

La pression artérielle, l'électrocardiogramme en dérivation D2, la pression veineuse, la température rectale, ont été les paramètres enregistrés en permanence pendant les trois premiers jours post-opératoires.

L'intubation trachéale et l'assistance ventilatoire purent être supprimés à la 9e heure post-opératoire, après que les dosages des gaz du sang PO^2 P CO^2 pH furent normaux (Cf tableau*).

Les drains péricardiques purent être retirés à la 48e heure après avoir recueilli 300 cl de sang en tout.

La perfusion de la solution d'Isopropryl noradrénaline dilué aux doses indiquées, dût être maintenue jusqu'au 15 mai à 10 h. 30.

En effet, jusque là, toute tentative d'arrêt de la perfusion se traduisit par une chute de la pression artérielle. Par contre, dès que la perfusion était accélérée à un rythme supérieur, à 2 ou 3 gouttes/mn, une poussée hypertensive avec tachycardie apparaissait.

Cette labilité de la pression artérielle et du rythme cardiaque paraît être une des caractéristiques de la « période critique post-transplantation ».

Le 15 mai, 3e jour post-opératoire, l'opéré peut être considéré comme ayant franchi sans encombre la phase post-opératoire immédiate.

Il faut insister sur l'extrême sensibilité du cœur transplanté à l'Isuprel au 10e jour, il fut donné au malade 1/8 comprimé d'Isuprel, en raison d'une petite poussée d'insuffisance cardiaque possible (en fait, il n'était rien). Cette petite dose d'Isuprel immédiatement rer-

* Voir pages 76-77.

crachée, entraîna une tachycardie à 180, qui mit deux heures à disparaître et nous obligea à être plus prudent dans le maniment de cette drogue.

Le traitement post-opératoire doit être envisagé sous trois optiques :

1°) *Un traitement antibiotique* déjà envisagé qui comportait pendant les quatre premiers jours, par voie intra-veineuse, 20 millions d'unités de Pénicilline et 1 gramme de Streptomycine, parce qu'un streptocoque avait été trouvé au niveau des plis inguinaux avant l'intervention.

Mais les prélèvements devenant négatifs, ce traitement put être stoppé.

2°) *Un traitement anti-tuberculeux* systématique, en raison de ses antécédents tuberculeux, comporte, per os, l'administration de Rimifon (600 mg par jour) et de Rifamycine (500 cg par jour). Cette dernière drogue dût être interrompue au 28e jour, après 8 jours de traitement en raison d'une action hépatotoxique possible.

3°) *Un traitement immuno-dépresseur.* Ce traitement associe : la Prédinisone, l'Azothioprine (Imuran) et une globuline hétérogue anti-lymphocytaire.

Le schéma d'administration de ces agents immuno-dépresseurs et des doses utilisées, se trouvent résumés sur le diagramme pour les 35 premiers jours.

Le premier jour post-opératoire, les doses furent les suivantes : GAL, 20 ml par voie sous-cutanée, l'évaluation de la dose quotidienne fut exprimée en unité selon le titrage en leuco agglutinines de l'échantillon utilisé. Ce titrage a varié de 1/2 000 à 1/8 000.
Imuran 200 mg en 4 prises fractionnées per os, le traitement fut poursuivi les jours suivants en alternant 150 mg par jour, 200 mg le jour suivant, de façon à obtenir une dose moyenne de 3 mg/kg.
Les corticoïdes, furent administrés le premier jour par voie intraveineuse, sous forme d'Hémi-succinate d'Hydrocortisone (200 mg), et de dérivé fluoré (Soludécadron, 3 ampoules dosées à 4 mg).

Les jours suivants, la Prédinisone fut administrée sous forme de phosphate de beta Métasone (Betnesol) à la dose de 50 mg par jour. L'ensemble de ce traitement fut ensuite adopté quotidiennement en fonction de l'évolution clinique biologique, électrocardiographique.

EVOLUTION

Quelques incidents vont marquer les suites post-opératoires sous un traitement immuno-dépresseur.

1) Du 3e au 9e jour, après la transplantation, une fièvre au-dessus de 39° ; toutes les hémocultures, les prélèvements cutanés, les cathéters veineux et artériels de l'expectoration, furent négatifs.

L'hypothèse d'une fièvre sérothérapique ne put être exclue, en l'absence de toute autre cause.

Le traitement antibiotique comprenant la Pénicilline et la Streptomycine, avait été interrompu dès le début de cette fièvre.

Progressivement, l'évolution fut favorable et la courbe thermique redevint rapidement normale.

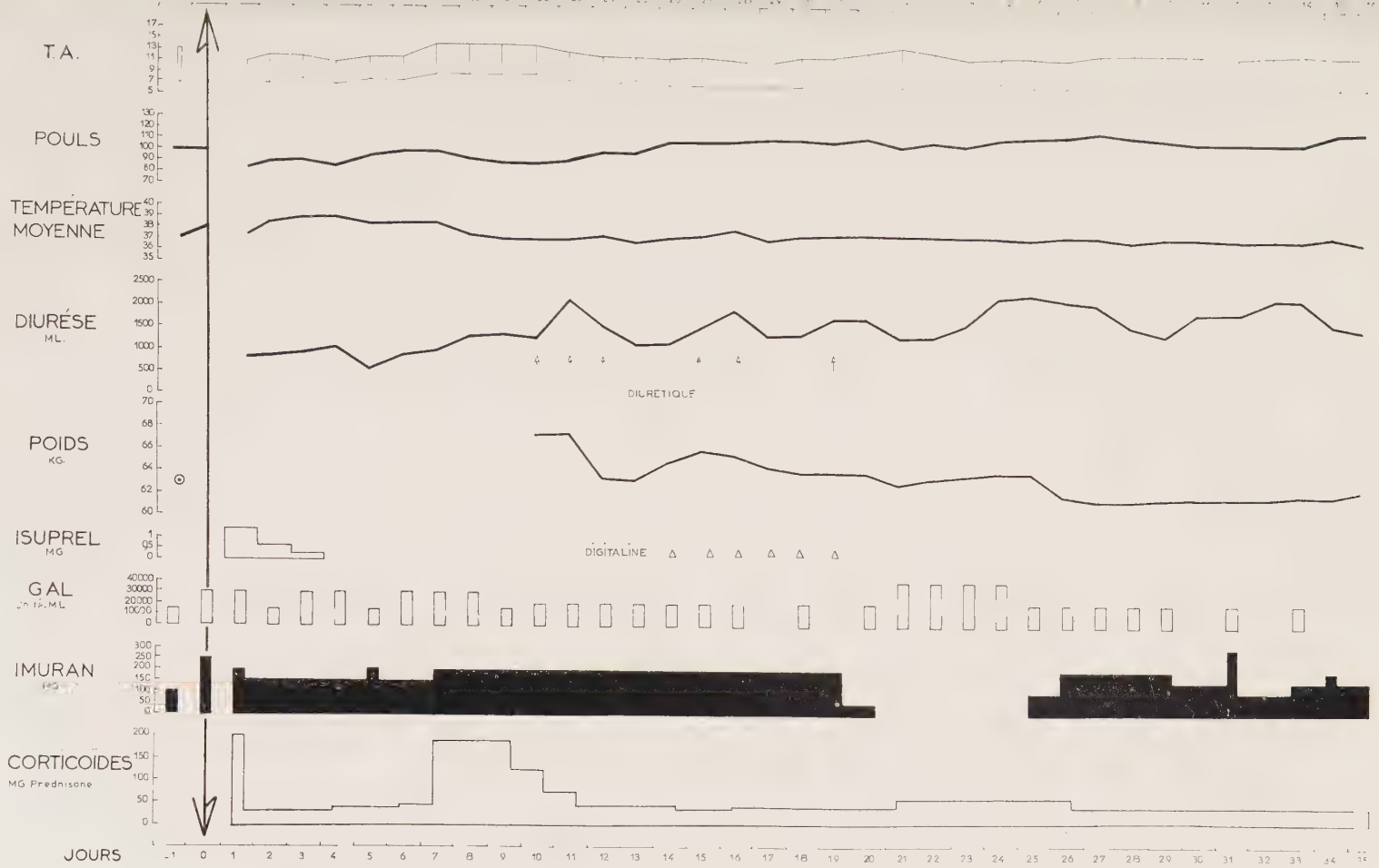
Néanmoins, à plusieurs reprises, il fut constaté des élévations thermiques à 38°. Mais chaque fois, une chronologie très nettement en apport avec des injections de globuline anti-lymphocytaire fut retrouvée.

Par contre, aucun signe de la maladie sérique ne fut noté et notamment, il n'y eut pas de protéinurie.

2) Du 7e jour au 10e jour, un épanchement fugace de la plèvre droite.

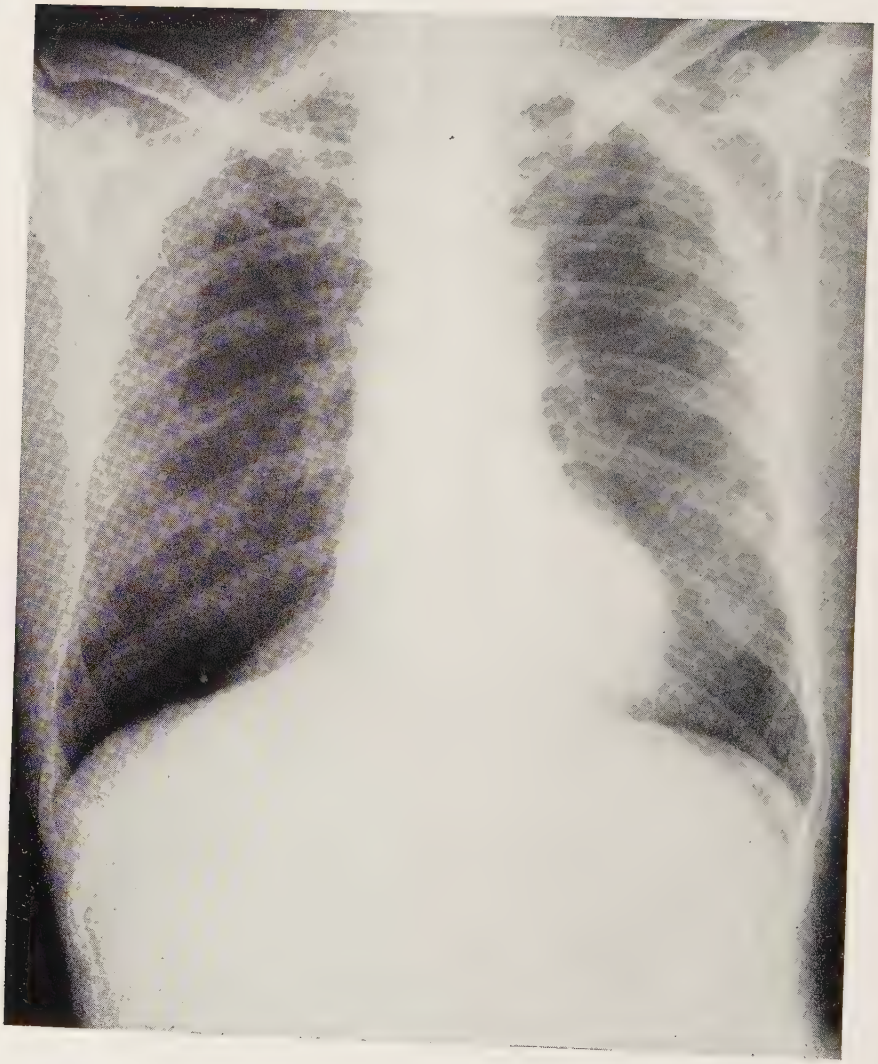
Les ponctions ramenèrent 100 ml le 19 mai, puis 300 ml le 20 mai, d'un liquide séro-hématique, rivalta positif contenant 25 g de protides par litre, des cellules sanguines non altérées et stériles à la culture ; cet épanchement accompagna en partie la réaction fébrile précédemment décrite. Il fut complètement assèché après la deuxième ponction pleurale.

Cependant, l'association épanchement, fièvre, motiva un renforcement des thérapeutiques immuno-dépressives. La GAL fut donnée alors à raison de deux injections de 10 ml par jour d'un lot titrant 1/8000 en leuco agglutinine. Les doses de Prédinisone passèrent de 50 à 250 mg par jour. Ces doses ne purent être maintenue que 3 jours, du


T.A.
POULS
TEMPÉRATURE MOYENNE
DIURÉSE ML.
DIURETIQUE
POIDS KG.
ISUPREL MG
DIGITALINE
GAL
IMURAN
CORTICOÏDES MG Prednisone
JOURS

	10	12 15h30	12 16h15	12 17h30	12 18h	12 23h	13 3h	13 8h	13 19h	13 22h	14 4h	14 9h	14 11h
HEMOGLOBINE g/l													
HEMATOCRITE %		27	35	33		44	43,5	44	49		46	49	49
PROTIDES g/l	62											63	63
PO_2 mm hg		490	37° 470 27°265	37° 500 31°355	37°380 33°300	290	240	98	78	63	81	79,5	
PCO_2 mm hg		25	37° 28 27°265	37° 20 31° 16	33° 33 33° 28	32,5	35,5	39	34	31,5	32	31,5	
PH		7,54	37°7,51 27°7,66	37°7,64 31°7,73	37°7,42 33°7,48	7,36	7,45	7,44	7,48	7,50	7,49	7,48	
RA meq		20	21	21		18	23	25	24	23	23	22	
Na meq/l	137					125	129	129	124		126	128	128
Cl meq/l	103					99	98	100	97		102	100	100
K meq/l	4	3,5				4	4,4	4,5	5,2		4,3	4,25	4,25
Urée g/l	0,30					0,60		0,55				0,70	0,70
CREATININE mg/l								11					
GLYCEMIE g/l	0,93					7	3,28	3,20				1,95	1,95
OSMOLARITE	294					362	297	290	310		286		289
BILIRUBINE I mg/l E								25 18				29 20	
CALCEMIE mg/l													
CHOLESTEROL T E													
MAC LAGAN UV		I N T E R V E N T I O N											
KUNKEL PHENOL UV													
KUNKEL Zn UV													
POPER UV													
GROS ml													
PHOSPHATASE Al-UO													
FER SERIQUE γ/l													
HEMOLYSE mg/ml		0			700	700	0	0					
URINE		0											
SELS PIGMENTS		+											
OSMOLARITE								445	445			608	667
UREE g/l									4,5	4,5		12	19
GLYCOSURIE g/l								16,5	6	6		3	2
Na meq/l								3,5	3,45				7,2
K meq/l								54	54				93
Cl meq/l									45				
CREATININE mg/l								2000					
CLEARENCE CREATININE								38					
	Pre Op	I N T E R V E N T I O N						1				2	

17	18	20	21	22	23	24	27	28	29	30	4	5	7	10	13	17	20
116	106	122,5									126,5		131	128			
40	38,5	43					42				44		44,5	44,5		43	
52		64		53		52		44		42	50		53	52	59	53	53
						25		27									
128	127	131		131	132	131		132		136	130		134		135		138
96	96	92		95		97		96									100
4,3	3,75	3,9		4,2	4,2	3,75		4		4,6	5,1		5		4,6		4
0,45		0,35		0,55	0,40	0,50		0,45		0,40	0,35		0,50	0,45	0,45	0,40	0,45
9,75		7,75									6,8					6,5	
1,45		2,45		1,85	1,45	1,30		1,45			1,45		2,35	1,85	0,95	1,65	1,90
275	269	269		294	281	280		272			278		297		285		
										57	36		22	20	10	6	
											85			91	95		
											1,50				1,70		
											6				7		
											32						
											20						
											8						
											1,8				1,40		
											9				4,5		
+	+						++	-	--	++							
437	675	640	690	805			785	665	530		621		748				
16		21,5	18	36			26	22	20	22		17	15	21	15,60	14,50	17,50
2,8		11	36	5,20			16	3,6	4,5	9,5		27	44	39	13,2	7,40	15
0,6	1,25	5	5,1	6,3		75	28	32	56	60	48		60		84		66
23	47	49	23	36		10	58	65	54	54	36,5		32		36		46
				5													
800		1075									680					1100	
75		72,5									140					150	
5	6	8	9	10	11	12	15	16	17	18	23	24	26	29	32	36	39



Radio en juin 1968

Les doses d'Azothioprine Immuran passèrent alors de 150 mg fait de l'apparition d'un syndrome de rétention hydrique avec prise de poids (+ 4,500 kg), œdème des membres inférieurs et d'un diabère nécessitant le recours à un traitement insulinique.

Les doses d'Azothioprine Immuran passèrent alors de 150 mg et 200 mg par jour, alterné à 200 mg par jour. Mais là aussi, cette dose ne put être maintenue au-delà de 12 jours, en raison de l'appa-

rition d'un syndrome hépatotoxique avec élévation de la bilirubine plasmatique jusqu'à 57 mg par litre. Apparition d'un subictère (subictère conjonctival, urines foncées) et élévation des transaminases SGOT et SGPT à 150 m UI/ml pour l'une et 200 UI/ml pour l'autre.

Cette atteinte hépatique devait régresser rapidement dès l'interruption de l'Imuran. La dose de GAL fut augmentée pendant quelques jours pour pallier cette interruption et le traitement au complet peut être repris au bout de 4 jours.

Il faut noter que cet épisode subictérique a correspondu aussi à l'emploi de la Rifampycine, et il est possible que la somation des effets hépatologiques des deux drogues ; Imuran et Rifampycine, soit en cause dans l'apparition de cette atteinte hépatique légère.

3) A partir du 15e jour, une tachycardie sinusale fixe, régulière, sans aucune modification de la morphologie des complexes.

Le rythme à 110/120 pulsations/mn ne devait en rien être influencé par un traitement d'épreuve à la Digitaline, 10 gouttes par jour pendant 6 jours.

D'ailleurs, aucun signe clinique, radiologique ou électrique d'insuffisance cardiaque n'accompagnait cette tachycardie.

L'étude détaillée du rythme cardiaque, au cours de chaque journée, fit apparaître une corrélation entre les élévations du rythme au dessus de 110 pulsations minute et 8 poussées fébriles aux environs de 38° accompagnant les injections de GAL. Il faut noter que ces réactions thermiques consécutives aux injections de GAL ne s'accompagnèrent d'aucun malaise et d'aucune douleur aux points d'injection.

4) A partir du 12e jour, des complications cutanées intéressant les points d'appuis lombaires, le siège, le dos, apparurent sous forme d'un érythème diffus avec placard d'épidermolyse bulleuse, allant par endroit jusqu'à la nécrose plus profonde, prenant l'aspect d'escarres.

L'origine de ces lésions coïncide avec l'usage de drap de coton stérilisé à l'autoclave. Elles se développèrent malgré l'usage d'un matelas gonflable, automatique (Alternating) employé dès les premiers jours.

L'étiologie allergique de ces lésions paraissait possible, le linge de coton classique lavé à l'eau de javel fut abandonné pour revenir à l'usage des draps en matériau non tissé.

Mais ces lésions ne devaient guérir complètement qu'en cinq semaines, au fur et à mesure que l'hypoprotidémie était corrigé par le soin diligent de la diététicienne.

5) Progressivement, un régime de croisière, pu être établi avec diminution progressive des doses de Prédinisone, à 8 comprimés de Solupred (Cortancyl soluble) ; Imuran à la dose moyenne de 3 mg/kg et le GAL à 5 ml un jour sur deux.

Le 7 juin 1968, le malade sort de l'unité stérile et est installé dans une chambre isolée propre, en état de semi-stérilité. En effet, pendant quelques jours, le personnel qui l'approche, est toujours revêtu de vêtement stérile, mais l'atmosphère n'est plus stérile.

Peu à peu, du fait d'un bon équilibre bactériologique, ces mesures purent être suspendues et l'approche du malade se fait alors normalement. Comme celle dont bénéficie tout convalescent d'une intervention de chirurgie à cœur ouvert banale.

A la fin du mois de juin, un nouvel état fébrile sans origine infectieuse vérifiée, fait stopper provisoirement le GAL, qui peut être repris quelques jours après, une intra dermo réaction au sérum de cheval ayant été négative.

Le 24 août 1968, le malade sort pour la première fois en dehors de sa chambre et de l'Hôpital.

La réadaptation à la vie normale se fait normalement sans problème. En particulier, les prélèvements bactériologiques montrent que le nouvel équilibre de sa flore est stabilisé, et aucun germe pathogène n'est retrouvé.

Au cours du mois de septembre, des douleurs signalées d'ailleurs depuis un mois environ, deviennent plus importantes. Douleurs costales, au niveau des articulations, dos et os long et la colonne vertébrale.

Une série de radios complètes de son squelette met alors en évidence une ostéoporose diffuse, liée à la prise continue de Prednisone.

Un traitement associant une vitaminothérapie D et du Calcium permet de stabiliser cette ostéoporose. Ce traitement déjà employé depuis la fin juin, fut alors renforcé.

Les douleurs disparaissent progressivement et les lésions radiologiques semblent progressivement s'améliorer.

Quant au diabète induit par la thérapeutique, un régime équilibré et des petites doses d'Insuline, permirent de le stabiliser rapidement.

L'insulinothérapie put être arrêtée en juillet et le régime seul actuellement permet de le contrôler facilement.

6) Décollement rétinien droit.

Vers le 21 octobre, le malade se plaint d'une baisse de la vision avec une fatigue accrue à la lecture et l'apparition de mouche fugace... Madame FONTAINE, (Ophtalmologiste des Hôpitaux) diagnostique alors un décollement de la rétine droite.

Une intervention ayant été décidée, le problème du retour du malade en unité stérile fut envisagée.

En fait, il semblait que l'on pouvait certes, au prix de quelques précautions supplémentaires, considérer le malade comme un malade ordinaire.

En particulier, si certaines précautions furent prises en salle

d'opérations, son retour dans sa chambre fut décidée, à condition que celle-ci fut désinfectée complètement et débarrassée de tout objet inutile.

Pendant les quelques jours suivant l'intervention, le personnel reprendrait la technique adoptée lors de la sortie du malade de l'unité stérile (vêtements stériles, précautions, etc...)

D'autre part, un traitement antibiotique de protection serait employé à base de Pénicilline pendant quelques jours.

L'intervention se déroula normalement le 26 octobre 1968. Sous anesthésie générale, intubation et Engström, dans les mêmes conditions d'asepsie stricte de la première intervention. Les suites opératoires furent simples. Le 4 novembre, le malade put se lever et le 6 novembre, il sort de nouveau et peut recevoir des visites. Sa vision s'améliore progressivement ; le retour à la vue normale se faisait progressivement.

Cette période d'alitement obligatoire pendant quelques jours sans voir la lumière, retentit assez fortement sur l'état psychique du malade. Mais, dès la reprise de la vision et de la liberté d'action, tout rentra rapidement dans l'ordre.

Le 15 décembre 1968, un nouveau décollement de la rétine se produisait. L'hypothèse d'une réintervention a été discutée par les ophtalmologistes. Pour l'instant, la décision de surseoir à toute nouvelle intervention a été prise.

7) Le 14 novembre 1968, une leucopénie franche à 2068 éléments par mm3, oblige l'arrêt de l'Imuran et le renforcement du traitement immuno-dépressif par le GAL et les corticoïdes. Rapidement, c'est-à-dire, le 2 décembre 1968, la reprise prudente du traitement à l'Imuran peut être faite.

8) Dans la semaine du 6 janvier 1969 un ensemble de signes évocateurs d'une crise de rejet débutante incitèrent à renforcer le traitement et d'isoler le malade.

Ces signes d'alarme furent :

Une poussée hyperthermique de quelques heures avec frissons, hémoculture négative, des légères modifications de tracé électrocardiographique, (allongement de PR, rotation de l'axe, allongement de QT), une augmentation passagère du taux des enzymes sanguins.

Cet ensemble ajouté à la présence d'un streptocoque hémolytique dans la gorge, a imposé le renforcement du traitement immuno-dépresseur : (Le taux des antistreptobysines est resté constamment à 80 unités depuis mai 1968).

Le 7/1/1969 :

500 mg Hémisuccinate d'Hydrocortisone,
250 mg de Solupred,
0,2 ml puis 5 ml de GAL.

Le 8/1/1969 :

350 mg de Solupred,

50 mg d'Imuran,
10 ml de GAL.

Du 9/1/1969 au 11/1/1969 :

Même traitement.

A partir du 11/1/1969 :

200 mg de Solupred,
50 mg d'Iruman,
10 ml de GAL.

Puis le 12/1/1969 :

200 mg de Solupred,
100 mg d'Imuran
20 ml de GAL.

Le 13/1/1969 :

200 mg de Solupred,
100 mg d'Imuran,
20 ml de GAL.

Le 14/1/1969 :

150 mg de Solupred,
75 mg d'Imuran,
20 ml de GAL.

Le 15/1/1969 :

150 mg de Solupred,
50 mg d'Imuran
20 ml de GAL.

Le 16/1/1969 :

150 mg de Solupred,
50 et 75 mg alternés d'Imuran.
20 ml de GAL.

Le 21/1/1969 :

70 mg de Cortancyl
50 et 75 mg alternés d'Imuran
10 ml de GAL.

Actuellement :

30 mg de Cortancyl
50 mg d'Imuran
10 ml un jour sur deux de GAL.

Un traitement local et général aux antibiotiques (6 millions de Pénicilline par jour) fut associé pour réaliser l'éradication du streptocoque hémolytique de la cavité buccopharyngée.

Le 18 janvier, il fut remplacé par une injection d'Extencilline toutes les 3 semaines.

Enfin, conséquence de ces mesures thérapeutiques :

- Isolement en conditions semi-stériles,
- visites et sorties interdites,
- le malade n'est approché que par ses infirmières et son médecin porteurs de masque, casaque et gants stériles.

La levée de ces mesures put être faite à la fin du mois de janvier.

Actuellement, le malade va bien, a repris une vie proche de la normale.

Il faut noter néanmoins, la réapparition de son diabète actuellement bien stabilisé, d'un syndrome cushinoïde dont le diabète n'est qu'un des éléments ainsi que l'ostéoporose qui semble stabilisée pour le moment.

DEPISTAGE DES SIGNES DE REJET

Le dépistage des signes éventuels de rejet a été poursuivi sur les bases acquises par l'expérimentation animale préalable dans quatre directions :

1 — SIGNES CLINIQUES

Asthénie, dépression psychique, anorexie fuite de l'effort musculaire, doivent être prises en considération.

Mais malheureusement, ces signes peuvent être intriqués étroitement aux effets de la thérapeutique immunodépressive elle-même et sont donc de ce fait difficiles à interpréter.

Quant à l'apparition de signes périphériques d'insuffisance cardiaque, s'il est certain qu'ils accompagnent toutefois les poussées de rejet aiguës, il n'en est pas moins vrai qu'ils sont un témoin trop tardif et qu'ils ne sauraient à l'évidence être attendus pour modifier le traitement.

2 — SIGNES RADIOLOGIQUES

Des radiographies du cœur en incidence antéro-postérieure quotidienne, pendant la première quinzaine post-opératoire, puis bi-hebdomadaire, permirent de surveiller le volume cardiaque.

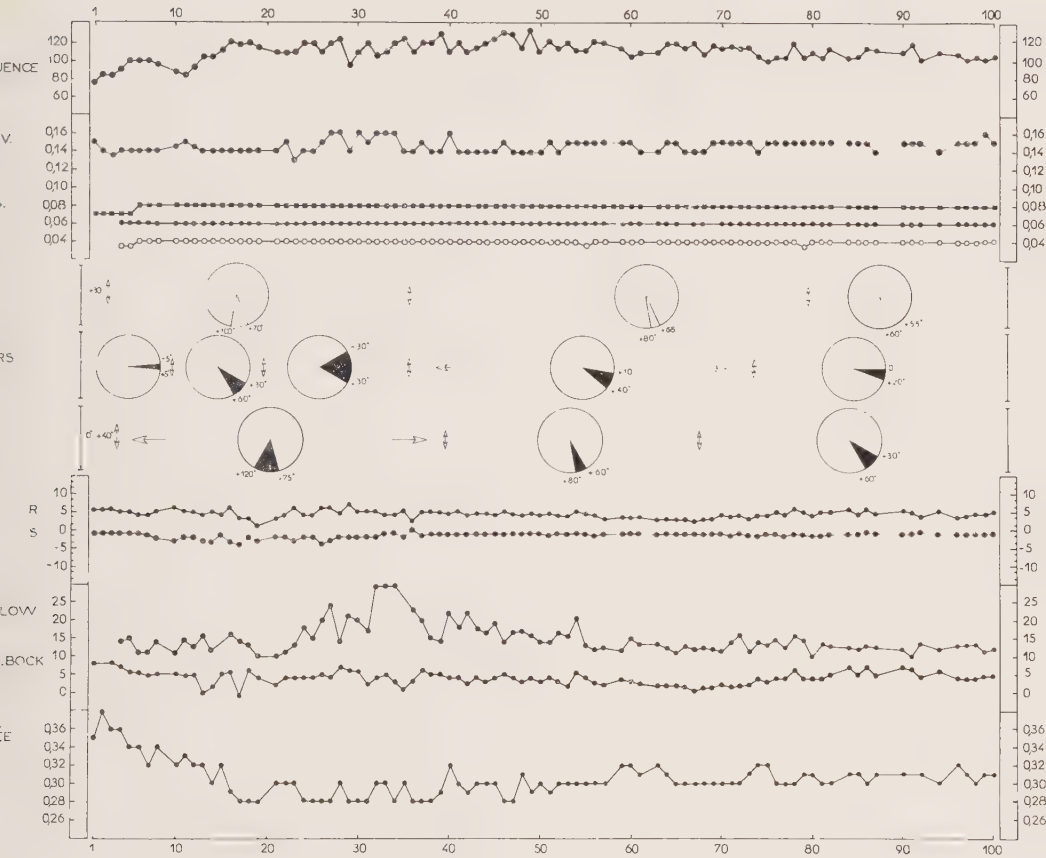
Celui-ci devait rester rigoureusement normal au cours de l'évolution.

L'expérimentation canine a démontré que les poussées de rejet se traduisaient précocément par un élargissement de l'ombre cardiaque, souvent prédominant dans la phase initiale sur les cavités droites.

3 — SIGNES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES

Un tracé quotidien dans les dérivations standards et précordiales, a été enregistré sur un appareil ELEMA à trois pistes.

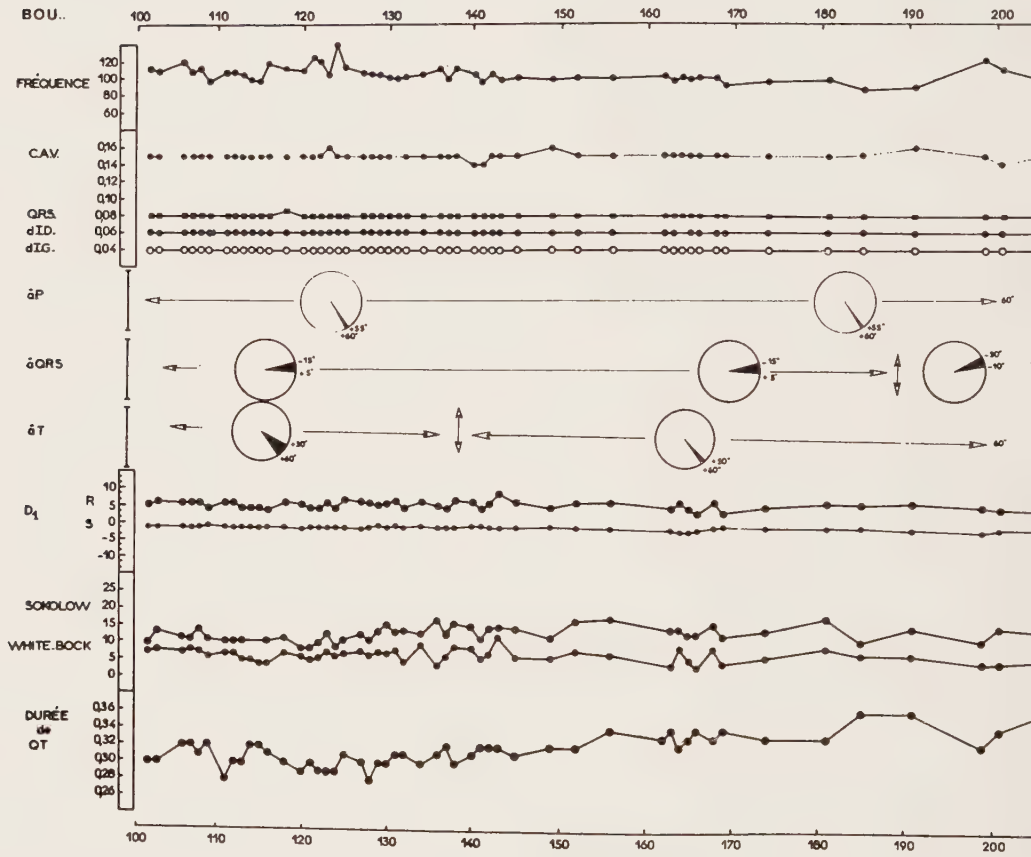
TABLEAU DES INDICES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES POUR LES 100 PREMIERS JOURS



Un certain nombre de paramètres ont été mesurés et reportés sur des graphiques :

- Fréquence par minute,
- amplitude, durée et axe électrique de l'onde P,
- espace PR,
- amplitude, durée axe électrique de QRS,
- incidence de Sokolow,
- axe de l'onde T et espace QT.

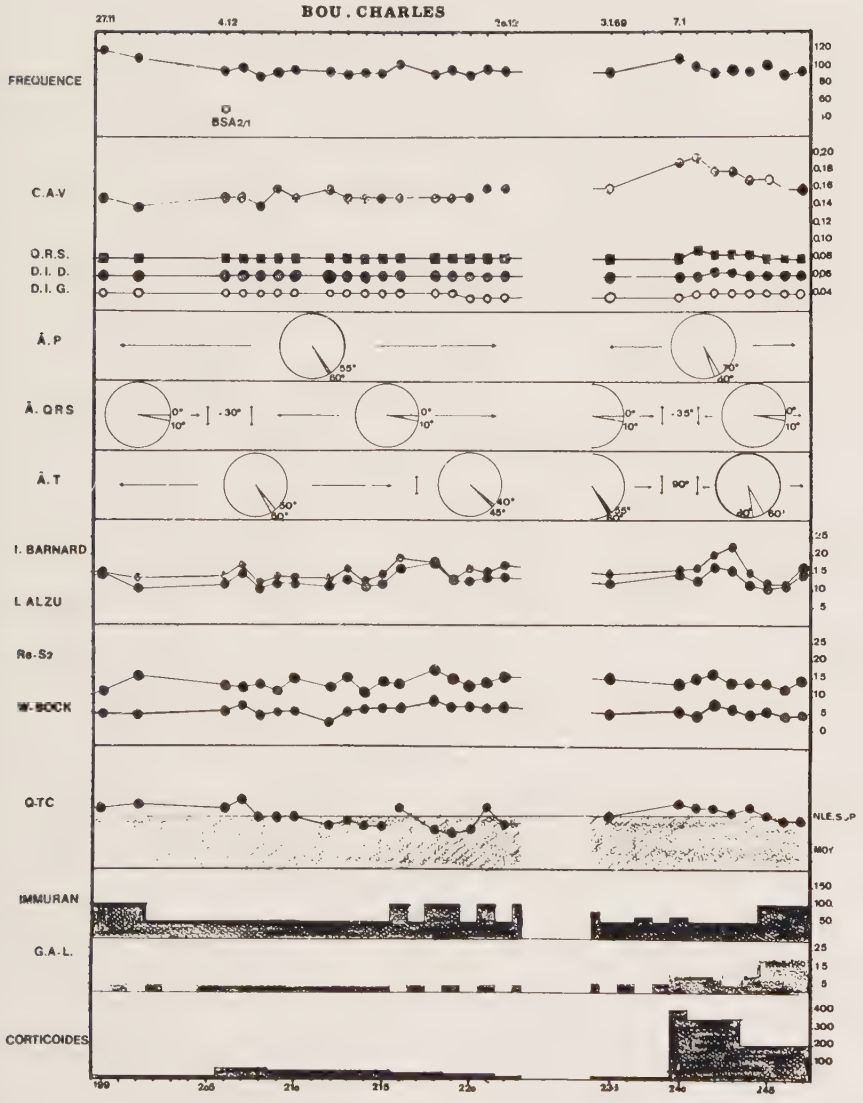
TABLEAU DES INDICES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES
DU 100e AU 210e JOUR



4 — LES SIGNES BIOLOGIQUES

Non pas sur la vitesse de sédimentation, non pas le taux des leucocytes ou des lymphocytes, non pas le taux d'hémaglutine (test de Rapaport), mais sur une tentative de diagnostic sur le taux des enzymes.

INDICES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES
PENDANT LA PERIODE DE REJET POSSIBLE



EVOLUTION ELECTRIQUE

1 — Dès la fin de l'intervention, les tracés montrent un rythme sinusal (cœur transplanté) et une seconde activité auriculaire (partie restante de l'oreillette du receveur) sous la forme d'une faible positivité très bien visible sur les dérivations postérieures.

La durée de l'onde P du cœur transplanté a une durée de 0,08 secondes pour une fréquence de 80. La conduction auriculoventriculaire est égale à 0,15 seconde.

L'aspect du ventriculogramme est du type r SR' avec une durée de QRS de 0,07 seconde.

La déflexion intrinsécoïde est de 0,06 seconde en V1 et 0,035 dans les précardiales gauches.

Il existe un faible voltage ; l'indice de BARNARD (somme arythmétique des dérivations standards) est de 14.

L'indice d'ALZU (somme des dérivations en unipolaire des membres) est de 13.

Ce fait est à rapprocher des résultats enregistrés en expérimentation animale.

Enfin, il existe des troubles diffus de la repolarisation, comme il est constant de le voir après toute chirurgie cardiaque.

2 — Cette évolution a été suivie sur plusieurs paramètres : (J.-P. LACASSAGNE).

— le rythme reste sinusal,
— la fréquence est toujours élevée,
— jusqu'au 12e jour, elle est de 80 à 100 par minute,
— du 13e jour au 125e jour, entre 100 et 120 par minute,
— Enfin, elle se stabilise entre 90 et 100.

Ceci est dû à la libération du sinus par la section des nerfs cardio-régulateurs (X essentiellement). La fréquence d'un sinus dénervé est en effet, de 110/120 par minute.

L'oreillette du cœur transplanté onde P, a une durée de 0,08 à 0,09 seconde avec en D2, une amplitude égale à 1,5/2 mm, elle est légèrement bifide.

L'axe de P varie de 70 à 100° jusqu'au 35e jour, puis de 65 à 80° au 79e jour, pour se fixer enfin définitivement dès le 80e jour entre 35 et 60°.

La conduction auriculo-ventriculaire varie selon le rythme entre 0,14 et 0,16 seconde.

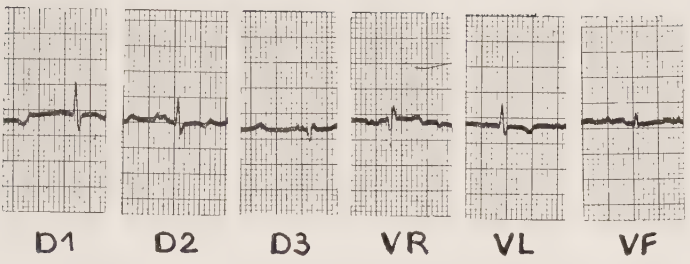
Il existe enfin, constamment, une seconde activité auriculaire, tantôt plus rapide que le cœur transplanté, le plus souvent, plus lente. Elle garde les mêmes caractères.

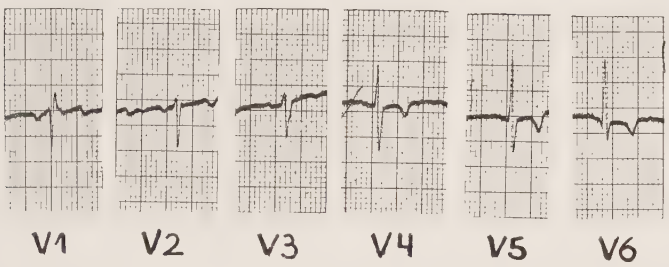
LE VENTRICULOGRAMME

La durée de QRS durant les cinq premiers jours est de 0,07 seconde, puis dès le 6e jour, elle prend sa valeur définitive 0,08 seconde.

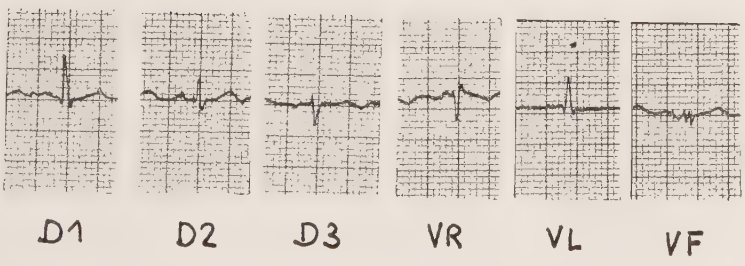
L'aspect de QRS en V1 est du type r SR' et q Rs en V6. La déflexion intrinsecoïde droite est de 0,06 seconde, la gauche de 0,035 à 0,04. Elles sont immuables.

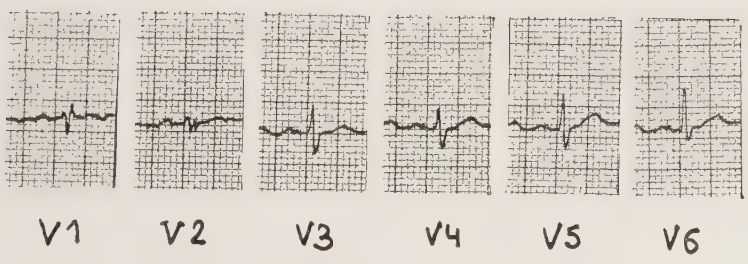
10.6.1968



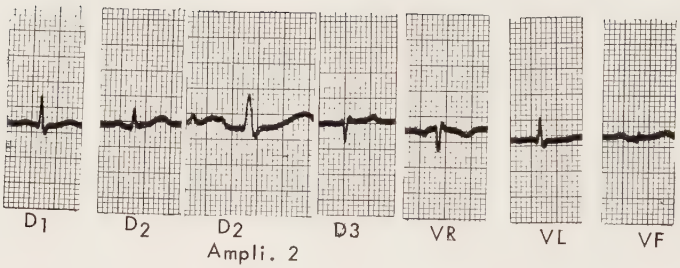


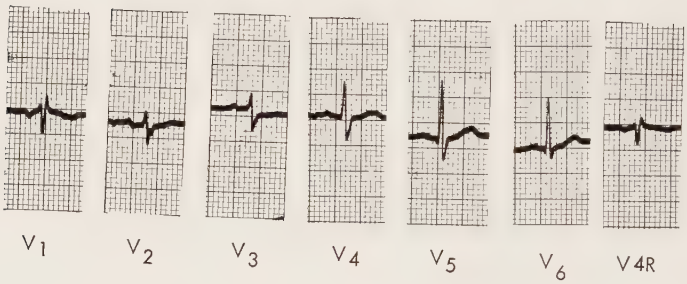
21.8.1968



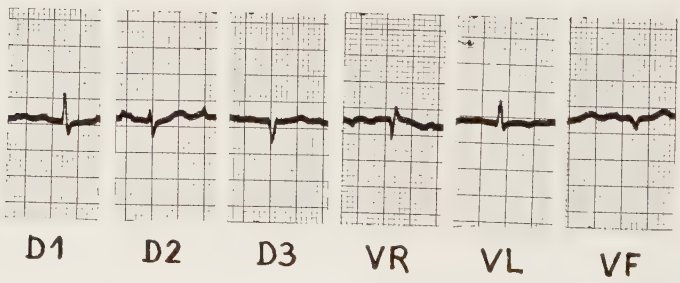


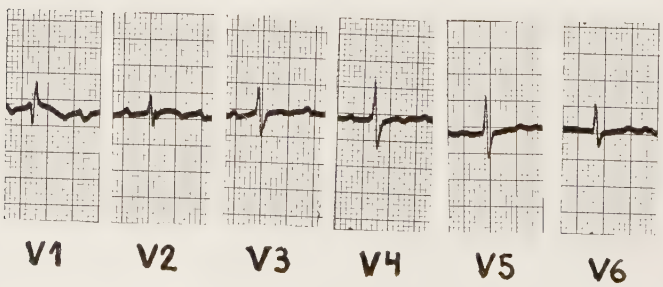
le 18 octobre 1968





7.1.1969





L'axe de QRS est assez variable, mais dans de faibles limites.

Il est entre — 5° et + 5° jusqu'au 9e jour,

Puis, entre + 30° et + 60° du 10e jour au 19e jour,
de — 30° à + 30° du 20e au 35e jour,
de + 10° à + 40° du 36e au 73e jour,
de 0° à + 20° du 73e au 80e jour,
de + 5° à — 15° du 81e au 187e jour,

Enfin de — 10° à — 30° du 188e au 210e jour.

L'indice de White Bock varie peu, il reste entre 2,5 et 7,5 témoignant des variations de l'axe de QRS.

L'indice de Sokolow ne permet aucune conclusion. La courbe varie entre 10 et 30. Ceci est dû au fait que pendant le premier mois, les E.C.G. n'ont malheureusement pas pu être faits par la même personne. L'emplacement des électrodes précardiales surtout V5, V6, V7, n'ont pas été standardisés.

Donc le tatouage ou le marquage au crayon dermographique de ces points a été envisagé.

A partir du 3e mois, les chiffres varient peu entre 10 et 17.

LA REPOLARISATION

Des troubles de la repolarisation diffus du type de ceux que l'on observe après toute chirurgie cardiaque, existent jusqu'au 50e jour, à partir duquel ils disparaissent complètement.

Par la suite, l'aspect de ST — T sont normaux et l'espace QT reprend des valeurs normales pour la fréquence.

L'axe de T varie de 75° à 120° jusqu'au 39e jour.

Dès le 40e jour, il se place dans ses valeurs définitives, d'abord entre 60 et 80° jusqu'au 67e jour, puis entre 30 et 60° jusqu'au 135e jour. Enfin, entre 50 et 60°.

Au total, les points essentiels de l'évolution électrique sont :

— La présence d'une activité auriculaire du receveur, le plus souvent plus lente, mais parfois plus rapide que le cœur transplanté. (entre le 97e jour et le 121e jour). Ces variations n'ont pas reçu d'explication valable.

La fréquence est rapide de 100 à 110.

L'activité auriculaire du cœur transplanté est normale, de même que la conduction auriculo-ventriculaire.

L'aspect du ventriculogramme est r S R' en V1, sa durée reste de 0,08 seconde et les déflexions intrinsecoïdes ne varient pas.

Les axes de P QRS et T prennent dès le 3e mois leur valeur définitive : Respectivement à P 55 — 60° q QRS 5 — 5° à T 60°.

Au cours de l'évolution une anomalie est survenue, lors d'un enregistrement, c'est un bloc sino-auriculaire 2/1 au 203e jour, qui

a duré deux minutes. Sa signification n'a pas été établie. Il n'y avait aucun signe clinique, ni biologique de rejet. On a pensé à la possibilité d'une réinervation.

Un test à l'Atropine s'est révélé négatif.

Le 6 janvier 1969, première manifestation de rejet. Des modifications électrocardiographiques sont apparues lors de la crise de rejet.

Il s'agit de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire, ainsi que de troubles de la repolarisation.

La durée de PR est passée de 0,16 à 0,20 seconde et la durée de QRS de 0,08 à 0,09 seconde. Les modifications de la repolarisation ont été un applatissement des ondes T dans toutes les dérivations et une augmentation de la durée QT.

Par contre, les divers indices de voltages n'ont pas bougé de façon très nette. Le voltage en dérivation standard (Indice de BARNARD), et en dérivation unipolaire des membres (Indice d'ALZU) a présenté des variations entre les E.C.G. du matin et ceux du soir, comme chez tous les transplantés, et la moyenne s'est maintenue à la limite inférieure de la normale. L'indice des précordiales (R5 S1) est resté lui aussi dans des valeurs normales.

Au 265e jour, à part la tachysystolie de l'oreillette restante, l'E.C.G. est normal, notamment en ce qui concerne les divers indices.

Ces changements électriques ont régressé en quatre jours, après l'institution du traitement de la crise. Les derniers à revenir à la normale, ont été les troubles de la repolarisation.

EVOLUTION BIOLOGIQUE

La rècherche de stigmates biologiques de rejet s'est faite sur un certain nombre de test hématobiologiques, immunologiques et enzymatiques.

Au point de vue hématobiologique, la courbe quotidienne, puis bi-hebdomadaire des érythocytes, des leucocytes, des lymphocytes, des cellules basophyles et enfin, des thrombocytes, a été étudiée.

Aucune anomalie particulière n'a été décelée. Le chiffre absolu des lymphocytes a été amené très précocément sous l'effet semble-t-il du GAL, à des chiffres inférieurs à 1000/mm3 et s'est maintenu jusqu'ici dans ces limites.

Au cours du mois de novembre 1968, une leucopénie à 2060 a obligé un arrêt temporaire de l'Imuran, qui a pu être repris au début de décembre 1968.

Le chiffre des thrombocytes après une chute initiale modérée est rapidement remonté à la normale.

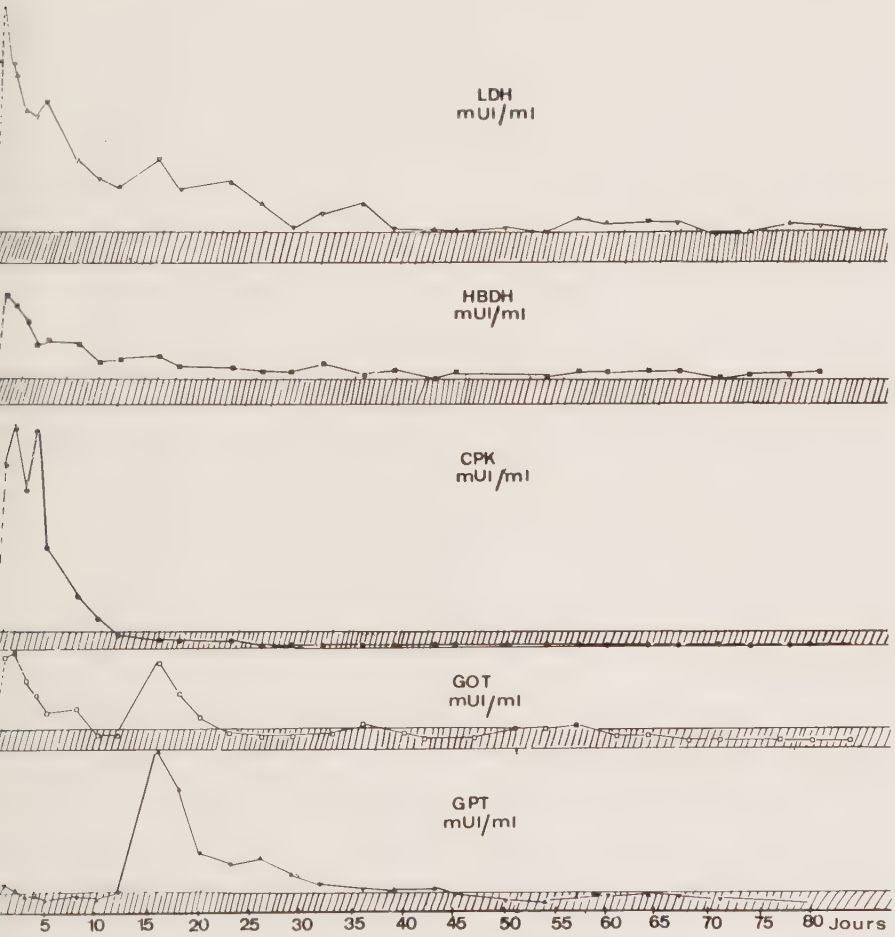
L'étude des facteurs de coagulation n'a également montré aucune anomalie, en dehors d'une hyperfibrinémie transitoire fréquemment observée par une intervention de chirurgie à cœur ouvert.

Au point de vue immunologique, deux tests ont été suivis :

Taux d'hémagglutines hétérophiles selon la technique de F. RAPAPORT et l'étude de la transformation des lymphocytes en vitro en présence de Phyto-hémagglutinines.

Ils n'ont fourni aucun support à l'hypothèse d'une réaction de rejet en cours.

Au point de vue bioclinique, les dosages quotidiens puis bi-hebdomadaires de cinq enzymes sanguins ont été effectués en accord avec une expérimentation animale antérieure.



Taux des enzymes pour les 80 premiers jours

Il faut remarquer le retour rapide au-dessous de la normale des CPK et juste au-dessus de la normale des LDH et HBDH

Lactico-déhydrogenase (LDH) suivant la technique de HENRY (R) CHAMORI, GOLUB, BERKMANS.

Hydroxy-butyro-déhydrogenase (HBDH), d'après la technique de ROSALKI S.B., WILKINSON J.H.

Phosphocreato-kinase (CPK) par la technique de OLIVER (IT).

Les transaminases SGOT d'après KARMEN.

Ces différents examens ayant été faits par M. DE MENDOCA et K. SCHWARTZ.

Ces divers enzymes ont marqué un pic post-opératoire précoce,

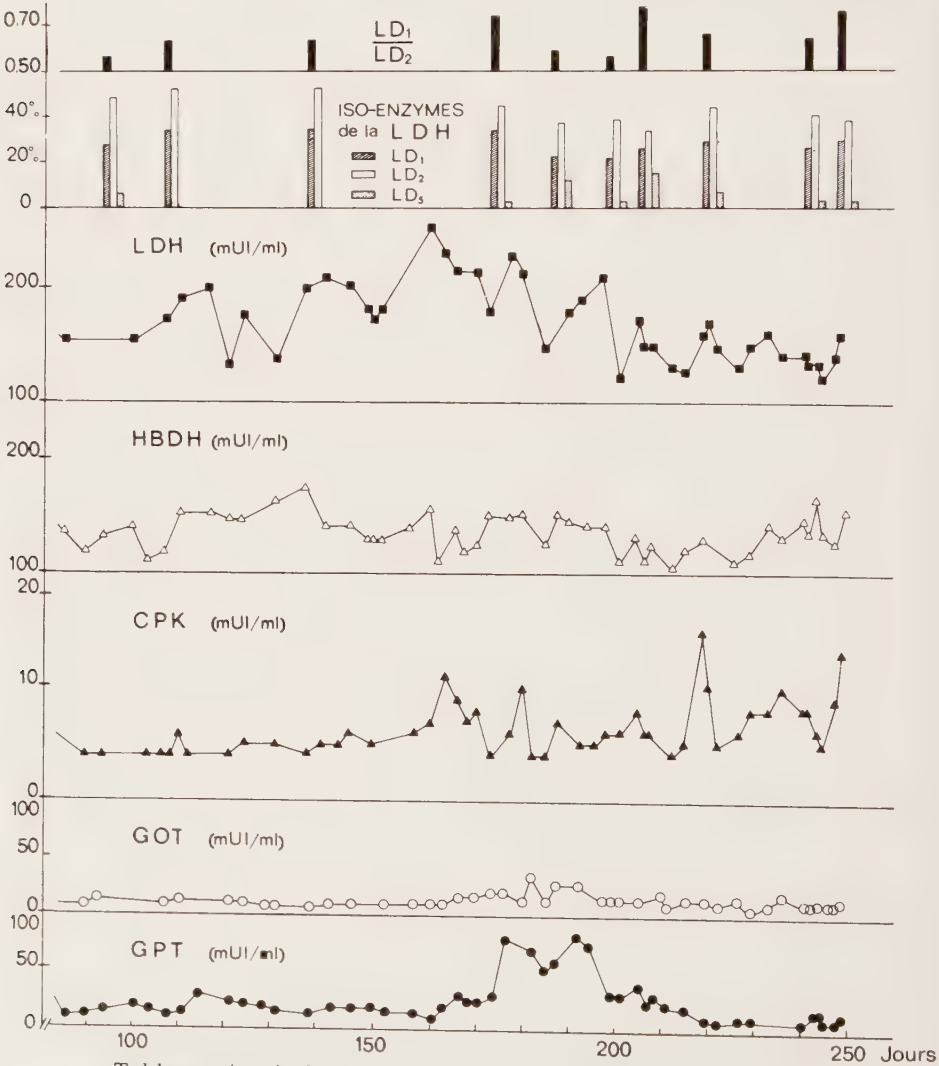


Tableau récapitulatif des enzymes pour les 250 premiers jours

comparable à celui observé sur les animaux opérés, ainsi que sur les contrôles effectués après des interventions de chirurgie cardiaque à cœur ouvert (CIA, valve prothètique avec des CEC de durée variable).

Le taux sanguin des LDH, des HBDH et des CPK est ensuite retourné rapidement à des chiffres bas.

Le taux des LDH1 est légèrement remonté au cours de l'épisode hyperpyrétique du 7 janvier 1969 pour retenir à des taux moins importants.

La valeur de ces enzymes comme témoins précoces des modifications intramyorcardiques liées au rejet, est encore discutable.

Cependant, l'expérience animale antérieure a montré que chez le chiot la stabilité du profil enzymatique, était stable lorsqu'il s'agissait d'une autotransplantation. Par contre, dans les homotransplantations, orthotopiques chez le chiot, des anomalies ont été observées au cours des processus de rejet et de façon nette et significative pour les CPK et l'isoenzyme LD1 de la LDH.

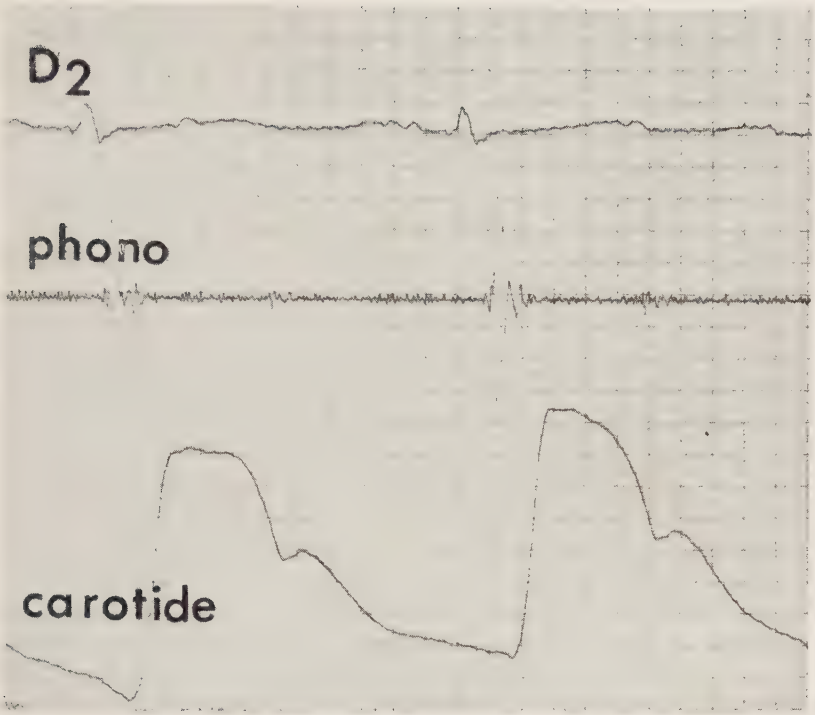
Quant à l'élévation des transaminases, elle a coïncidé au 23e jour avec les phénomènes hépatotoxiques provoqués par l'Imuran.

En conclusion, le taux des enzymes est resté stable, même lors de la première manifestation du rejet, il ne s'est élevé que fort peu mais néanmoins d'une manière significative. (Confère tableau).

BILAN ACTUEL ET TRAITEMENT ACTUEL

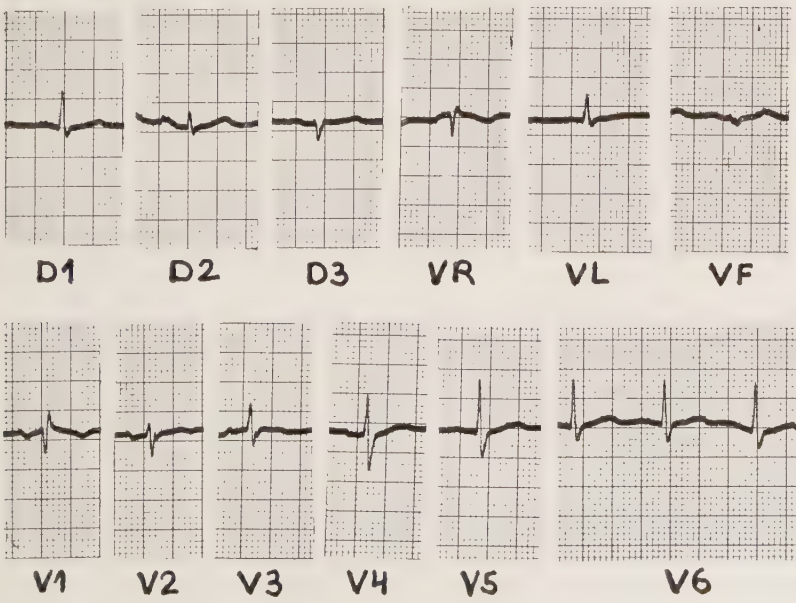
Taux de Prothrombine	87 %	Traitement	
Urée Sanguine	0,35 g °/oo		
Bilirubine	7 mg °/oo	Imuran	50 mg
Glycémie	100 g °/oo	Solupred	10 mg
Hematocrite	35 %	Gal	10 ml un jour ou deux
Cl	100 meq	Gluconate de K	8 g
Na	141 meq	Rimifon	600 mg
K	3,3 meq	Mycostatine	3 comprimés
Ca	99 mg °/oo	Calcium	1 gr
Phosphatase alcaline	40 U	Primobolan, une injection intramusculaire tous les 15 jours	
SGOT	30		
SGPT	10	Extencilline, une injection intramusculaire tous les 3 semaines	
Plaquettes	185.000 mm3		
Hématies	3.640.000 mm3		
Leucocytes	6.560 mm3		
Hémoglobine	11,50 g °/oo		
Formule leucocytaire			
Polynucléaire Neutrophyte	70 %		
Polynucléaire Eosinophile	4 %		
Lymphocytes	1 %		
Monocytes	5 %		
Mononucléaire	5 %		
Vitesse de Sédimentation	60 mm à la 1re heure		
	83 mm à la 2e heure.		

Radio en avril 1969



— Temps corrigé d'éjection ventriculaire :
Ec = 0,30 (N = 0,30 + 0,03)
— Temps corrigé de la demie montée systolique :
tc = 0,04 (N : inférieure à 0,05)
— Rapport de la hauteur mesurée au 3/100e de seconde à la hauteur totale :
h3 = 50 % (N : supérieure à 34 %)

4. 4. 1969



CHAPITRE III

COMMENTAIRES

Sans entrer dans les problèmes moraux que pose la transplantation cardiaque, il faut envisager les problèmes purement médicaux de cette nouvelle technique.

1 — LES INDICATIONS

En considérant la centaine de transplantation cardiaque effectuée jusqu'à ce jour, quelles ont été les indications ?

Dans la très grande majorité des cas, il s'agissait de cardiopathie d'origine ischémique, d'évolution rapide.

Puis en seconde position, très loin derrière, la cardiomyopathie primitive.

Enfin, deux cas de valvulopathie.

Il faut mettre d'emblée à part, les rares tentatives effectuées sur le nourrisson.

Il semble donc que la transplantation ait d'emblée trouvé ses différentes possibilités thérapeutiques.

En effet, quels sont les malades pour lesquels il est raisonnable d'offrir un changement de cœur ?

1°) *Les cardiopathies ischémiques :*

Il serait presque possible de les résumer en une phrase :

Atteinte coronaire multiple aboutissant rapidement à une insuffisance cardiaque globale diminuant ou anhilant toute activité physique.

Mais en fait, certaines conditions sont indispensables :

a) *L'angor,* non pas tellement l'angor d'effort que celui survenant au repos, entraînant une toxicomanie de la Trinitrine.

b) *Infarctus,* multiples, mutilant venant agraver chaque fois la condition de marche de la pompe cardique. Les digitaliques et les diurétiques permettant seuls de maintenir des conditions hémodynamiques à peu près satisfaisantes au repos.

c) Conséquence logique de ce qui précède :

Poussée d'insuffisance ventriculaire gauche irréductible avec son cortège d'œdème pulmonaire, de dyspnée de décubitus, traduite radiologiquement par une cinétique nettement diminuée, une lenteur d'éjection du produit de contraste du ventricule gauche se chiffrant à plusieurs dizaines de systoles et une faible épaisseur du muscle ventriculaire gauche ne se contractant pas, témoin des infarctus répétés.

d) *Enfin, triple lésions coronarographiques :*

Deux des trois troncs des coronaires bouchés avec des sténoses multiples, preuve et explication des signes cliniques et des infarctus répétés.

Cet ensemble de résultats ne peut mettre plus en lumière que leur vie va avoir un terme fini prévisible ; et c'est dans ces conditions seulement qu'on est en droit de proposer une transplantation cardiaque. Il ne faudra pas néanmoins, oublier que ce sont des athéroscléreux et que les lésions cardiaques ne sont qu'une atteinte de la maladie.

Il faudra donc explorer toute le réseau artériel et plus particulièrement les autres cibles de la maladie ; les reins, le cerveau, les membres inférieurs.

En effet, il n'est pas logique d'envisager une transplantation cardiaque chez ce type particulier de malade si les artères cérébrales rénales, des membres inférieurs, sont très atteintes.

Il est donc évident que la transplantation cardiaque pour les cardiopathies ischémiques s'adressent à une catégorie particulière associant au plus haut degré :

L'angor quasi permanent, les infarctus répétés et délabrants, l'insuffisance ventriculaire gauche irréductible, avec lésions majeures des gros troncs coronaires.

2°) *Les cardiomyopathies primitives.*

Celles-ci posent des problèmes tout différents.

En effet, chez ce type de malade seul, la pompe cardiaque est en cause, les différents territoires artériels sont indemnes.

Ces cardiomyopathies sont généralement connues depuis l'enfance, mais la gêne fonctionnelle n'apparaît qu'entre la deuxième et la troisième décennie, associant dyspnée progressive, hepatalgie d'effort.

Rapidement, en quelques années se réalise une insuffisance cardiaque irréductible. Il faudra éliminer toute possibilité de cardiomyopathie des maladies de système (lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, dermatomyosite, amylose, sarcoïdose) des maladies métaboliques, (glycogenose, endocrinopathie).

Là encore, si l'examen général montre que les principaux viscères sont indemnes, il faut chercher si l'atteinte pulmonaire due à la cardiopathie n'est pas trop importante. Mais aussi juger de l'importance de la cardiomégalie qui sera une gêne technique opératoire.

Ce type d'indication paraît meilleure, car il s'agit de sujet jeune, indemne de toute tare.

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucune autre thérapeutique pour empêcher une issue fatale à brève échéance.

Certains (LOWER) ont avancé que cette affection étant due à une maladie par auto-anticorps anti-cœur... et par conséquent elle se manifesterait aussi sur le cœur greffé. En fait, cette hypothèse n'a reçu pour le moment, aucune confirmation expérimentale ou clinique.

Donc. il semble à priori, que les cardiopathies primitives peuvent malgré leur cardiomégalie, être une bonne indication pour la transplantation.

3°) *Les cardiopathies par atteintes polyvalvulaires.*

Certes, les résultats actuels des triples remplacements valvulaires ne sont pas parfaits. Cependant, ils constituent dores et déjà, une ressource thérapeutique. C'est pourquoi une transplantation cardiaque ne pourrait être envisagée que lorsqu'il s'y associe une atteinte coronaire qui ajoute ses lésions ischémiques irréductibles. Les deux tentatives réalisées à l'heure actuelle rentraient dans ce cadre.

Cependant, l'indication doit être ici discutée avec beaucoup plus d'esprit critique, car s'il n'existe pas de thérapeutique satisfaisante pour les cardiopathies ischémiques et les cardiomyopathies primitives, les prothèses valvulaires sont une solution certes insuffisante, mais qui donnent néanmoins de bons résultats pour les polyvalvulopathies.

C'est pourquoi, mis à part le cas particulier d'une atteinte ischémique associée, ces malades du fait d'une thérapeutique existante, ne peuvent encore entrer dans le cadre d'une transplantation justifiée.

4°) *Il reste le cadre des cardiopathies congénitales.*

Actuellement non abordé à part quelques rares tentatives isolées. Un certain nombre parmi celles-ci sont actuellement inéluctablement mortelles à brève échéance.

Peuvent être retenues :

Certaines hypoplasies du cœur gauche, à condition qu'il n'y ait pas une hypoplasie de l'aorte horizontale associée. Les ventricules uniques.

Certaines formes complètes, très sévères de canal atrio-ventriculaire.

Les atrésies tricuspidiennes avec hypervascularisation pulmonaire très mal toléré.

Les fibro-élastoses et les cardiomyopathies, mais leur diagnostic précoce est malheureusement très difficile.

Certes, il est logique de penser que chez ces petits malades, en dehors du remplacement du cœur, il n'existe aucune possibilité de survivre. Mais différentes difficultés se font jour :

Il faut être certain que l'anomalie cardiaque est isolée malheureusement dans beaucoup de cas, celle-ci s'associe à des malformations pulmonaires ou vasculaires (canal artériel, coaortation, anomalie des branches de l'aorte).

Malgré les excellents résultats chez les chiots par CACHERA J.-P. LACOMBE, il est difficile de savoir avec certitude l'adaptation du transplant à la croissance.

Enfin, les drogues immuno-dépressives doivent avoir une action sur la croissance de l'individu. Mais la valeur exacte des dangers sont encore autant d'inconnues.

Il reste deux dernières difficultés :

La réanimation cardio-pulmonaire du nourrisson est très difficile et les possibilités dans une unité stérile, de la faire efficacement, n'est pas impensable, mais présente de nombreuses difficultés.

Enfin, les donneurs problèmes des plus difficiles pour les adultes, est encore augmenté dans les premières années de la vie.

Une fois envisagée la possibilité d'une greffe cardiaque chez un malade, il sera nécessaire de faire un certain nombre d'investigations.

Outre celles qui ont abouti à la justification de l'indication thérapeutique, celles qui feront un bilan de l'état général du malade :

— épreuve fonctionnelle pulmonaire,
— bilan hydroélectrolytique,
— protides sanguins,
— bilan hépatique et bilan rénal,
— enfin, taux de départ des différents enzymes qui serviront à la surveillance post-opératoire.

D'autre part, il faudra préparer le malade à l'intervention :

— du point de vue pulmonaire, entraînement au « Bird » et gymnase respiratoire, apprendre à tousser,
— du point de vue psychologique, préparation soigneuse du fait de la gravité de l'intervention et des suites dans l'unité stérile et des nombreux examens post-opératoires pour suivre l'évolution.

2 — LE PROBLEME DES DONNEURS

Là aussi, à part les problèmes moraux qui ont été discutés ailleurs.

Les conditions légales de prélèvement d'organes en salle d'opérations sont connus :

— coma dépassé stade IV,
— arrêt respiratoire,
— mydriase bilatérale,
— areflexie complète,
— tracés d'E.E.G. plat à plusieurs reprises.
20 minutes à chaque enregistrement.

Réalisait une préparation cœur-poumon que l'on maintient en vie uniquement par une respirateur arfificiel et des solutés injectables nutritifs et des vaso-presseurs.

Mais d'autres conditions sont nécessaires :

Il faut que le donneur ait moins de quarante ans, qu'il soit indemne de toute tare. Enfin, qu'il n'ait aucune affection cardiaque.

Les donneurs peuvent être, soit des victimes des accidents de la voie publique, soit des accidents vasculaires intra-cérébraux.

Du fait qu'il faut à peu près 6 heures pour faire un groupage tissulaire, il est possible d'avoir rapidement une réponse sur la compatibilité entre le donneur éventuel et le receveur.

Il est essentiel que les services hospitaliers, tels que les services de neurochirurgie, de réanimation respiratoire, de chirurgie générale et même de médecine, soient au courant des problèmes posés par les donneurs.

En effet, la transplantation cardiaque et des autres organes d'ailleurs, (car les problèmes des reins, du foie et des poumons sont les mêmes), a transformé les réflexes que l'on doit avoir devant un coma dépassé.

C'est pourquoi, a été créé un centre où tous les receveurs (reins, cœur, foie, poumons) possibles sont répertoriés.

Il est possible alors, une fois le groupe du donneur probable effectué, de savoir rapidement si un receveur peut lui être associé.

En effet, la difficulté est de pouvoir associer le plus étroitement possible : donneur et receveur. L'idéal serait l'identité complète.

C'est-à-dire, les mêmes groupes tissulaires chez le donneur et chez le receveur, comme il existe naturellement chez les jumeaux homozygotes, mais cela est fort rare et il faut bien dans la majorité des cas, se satisfaire d'une compatibilité dans le groupe majeur (1, 3, 7), une incompatibilité dans un groupe faible pouvant être encore acceptée.

Ainsi, la possibilité d'offrir une chance à un receveur éventuel est entière. Une fois connus, les groupes leucocytaires du donneur et du receveur, la mort cérébrale du donneur sera certifiée par un neurochirurgien, un spécialiste d'électroencéphalogramme étranger au service du donneur et du receveur.

Il serait souhaitable qu'une organisation nationale soit mise sur pieds, basée par exemple sur une carte mentionnant les groupes tissulaires du sujet et son accord pour un prélèvement d'organes en cas de décès.

PROBLEMES LIES A LA TRANSPLANTATION

A part, quelques problèmes de détails, ils appartiennent tous à la prospective.

Certes, à l'heure actuelle, il apparaît souhaitable d'avoir une compatibilité leucocytaire la plus parfaite possible entre donneur et receveur.

Les connaissances des mosaïques des groupes tissulaires s'aggrandissent continuellement et la possibilité de pouvoir associer deux groupes identiques permettra de diminuer les phénomènes de rejet.

Parmi les drogues immunodépressives, l'acquisition de la globuline anti-lymphocytaire a sensiblement transformé les séquences thérapeutiques de la lutte anti-rejet.

En effet, associée à la corticothérapie et à l'Imuran, ou des drogues similaires, elle permet de diminuer les doses de ces derniers médicaments et ainsi de rendre leur toxicité médullaire moins grande.

Il n'est pas impossible que de nouveaux produits voient le jour et transforment encore plus radicalement les suites des malades transplantés.

L'écueil encore reste l'impossibilité de conserver d'une manière efficace le greffon hors de son hote.

Expérimentalement de bons résultats de conservation du greffon ont été obtenus pour quelques heures. Mais cela est encore insuffisant et il est toujours nécessaire de faire transférer le donneur dans le service où sera réalisée la greffe avec tous les inconvénients que cela fait éclore.

Là encore, il est certain que de nouveaux systèmes viendront prochainement transformer le déroulement des opérations.

Mais toujours dans les possibilités à venir, il n'est peut-être pas invraisemblable de chercher dans les hétérogreffes, la solution des greffes cardiaques. Car alors, le problème des donneurs disparaîtrait d'une part, et d'autre part, il serait possible de préparer le plus parfaitement possible, et le greffon et le receveur.

Restent des problèmes de technique.

Faut-il employer la méthode de SHUMWAY, c'est-à-dire, de prélever le greffon sans circulation extra-corporelle, ne pas faire de perfusion coronaire, protégeant le myocarde contre l'ischémie par le sérum glacé à 4°, ou tout en supprimant la perfusion coronaire pour simplifier les temps de suture, de prélever un greffon refroidi grâce à une circulation extra-corporelle chez le donneur.

Les différentes techniques de section des oreillettes proposées visent toute à éviter les sinus de Keith et Flack, et elles semblent toutes autant valables les unes que les autres.

L'unité stérile dans l'état actuel de nos connaissances de la thérapeutique immunodépressive, est absolument nécessaire. Des progrès dans l'immuno-dépression permettront peut-être un jour, d'alléger les conditions stériles post-opératoires.

Dans un tout autre domaine, l'unité stérile aura aussi amélioré le matériel à usage unique, grand champ d'expérience visant à assurer un meilleur travail dans l'asepsie et le confort du travail quotidien du chirurgien.

En définitive, quelles sont les perspectives d'avenir de cette nouvelle technique ? Pourra-t-elle devenir une méthode thérapeutique couramment employée ? Vraisemblablement.

Certes, les progrès des cœurs artificiels sont aussi considérables, mais il semble qu'ils assureront plus un relais qu'une prothèse définitive. Comme vient de le démontrer Cooley au début de 1969.

C'est-à-dire, résoudre le problème de la circulation assistée, au long cours, qui rendra les mêmes services que le rein artificiel, permettant de passer un cap. A moins que les progrès dans la miniaturisation des sources d'énergie ne transforment tout ; la transplantation cardiaque est plus satisfaisante à l'heure actuelle.

Sans vouloir entamer une polémique d'aspect finaliste, la greffe d'un cœur humain ou d'animal, est plus satisfaisante car dans le minimum de volume, elle assure à la fois, la pompe sans matériel synthétique, donc sans l'emploi d'une thérapeutique anti-coagulante d'une part, et d'autre part, le moteur capable de s'adapter aux conditions de l'homéostasie.

A l'heure actuelle, les greffes rénales permettront grâce à leur grand champ d'expérience, de résoudre espérons le rapidement, les problèmes immunologiques (groupes tissulaires, drogues anti-rejet).

L'expérimentation doit donc viser à découvrir la « méthode » de conservation d'organe d'une part, et d'autre part, de réaliser une circulation assistée identique dans sa simplicité au rein artificiel pour permettre au malade d'attendre.

CONCLUSIONS

Une greffe allongénique du cœur chez un homme de 57 ans, atteint d'une coronarite sévère ayant entraîné plusieurs infarctus antéro-septaux, une poussée sévère d'insuffisance ventriculaire gauche et une incapacité fonctionnelle totale avec un angor subintrant.

La décision opératoire avait été établie sur les données d'une coronographie (atteinte sévère de la coronaire gauche, visible que sur quelques millimètres, l'interventriculaire antérieure n'étant pas opacifiée, le circonflexe et l'artère du bord gauche étant grêle, la coronaire droite porteuse de sténose multiple étagée) ; d'une ventriculographie (cinétique faible de toute la pointe, avec une évacuation du produit de contraste lente nécessitant 22 systoles).

Le donneur était un homme de 37 ans, décédé d'une hémorragie cérébrale cataclysmique, par rupture d'une malformation vasculaire intra-cérébrale.

16 antigènes leucocytaires du système HLA ont été testés chez le receveur et le donneur, ne faisant apparaître que deux incompatibilités sur des antigènes faibles, 5 et 6.

La technique suivie (circulation extra corporelle chez le donneur, perfusion coronaire du greffon en dérivation, de la circulation extra corporelle du receveur) a permis au cœur greffé d'assurer en un rythme sinusal, après deux heures quinze minutes de circulation extra-corporelle, le maintien d'une pression artérielle normale chez le receveur.

Dès son réveil, l'opéré a été placé dans une unité stérile.

Le traitement immuno-dépresseur commencé dès la veille de l'intervention a comporté une association :
Azothioprine (Imuran), de Prednisone et une globuline anti-lymphocytaire hétérologue.

Quelques complications ont émaillé l'évolution le plus souvent liée à la thérapeutique (problèmes cutanés, diabète, ostéoporose), d'autres indépendants de la thérapeutique et de la greffe (décollement de la rétine).

Enfin, une poussée de rejet rapidement jugulée s'est fait jour au début du 8e mois.

L'opéré mène une vie normale, a repris son activité tant intellectuelle que physique.

Les perspectives de la greffe cardiaque dépendent en grande partie des progrès qui seront faits dans les connaissances de l'immunologie.

Dès maintenant, les problèmes chirurgicaux sont résolus. Des recherches ultérieures dépendront les solutions que l'on pourra apporter pour conserver les greffons, et faciliter ainsi la réalisation des transplantations d'organes.

Les indications semblent actuellement bien délimitées. Cardiopathie ischémique, avec infarctus multiple en insuffisance cardiaque, cardiomyopathie primitive. Quant aux cardiopathies congénitales, beaucoup d'inconnues demeurent quant aux effets d'un traitement immuno-dépresseur au long cours chez le jeune enfant.

Néanmoins, les perspectives d'avenir de cette nouvelle méthode sont grandes, même si actuellement, il semble que la mortalité postopératoire soit grande. (25 survivants sur une centaine de transplantations dont un seulement depuis plus d'un an). Cette observation en servant de preuve.

Vu le Doyen.

Vu et permis d'imprimer.
Le Recteur de l'Académie de Paris.

BIBLIOGRAPHIE

1 — ABBOTT C.P., DE WITT C.W., CREECH O.,
The transplanted heart : histologic and electrocardiographic changes.
Transplantation 1965, 3, 432.

2 — ABBOTT C.P., LINDSEY E.S., CREECH O., DE WITT C.W..
A technique for heart transplantation in the rat.
Arch. Surg. 1964, 89, 645-652.

3 — ACAR J.F.,
Problèmes bactériologiques posés par 3 transplantations.
Archive des maladies du cœur à paraître.

4 — ACKERMANN J.M.R., FISCHER A.J.G., BARNARD C.M.,
Live storage of kidneys : a preliminary report.
Surgery 1966, 60, 720.

5 — ALONSO LES F., CARDENOSO J., LINERA F.L.,
Problemas relacionodos con el transplante cardiaco.
Rev. Esp. Cardiol. 1968, 21 Nov. 550-64.

6 — AMONS B.,
Immunologic factors in organ transplantation.
Am. J. of Medecine 66.44 (J) 767-775.

7 — ANDERSON C.H., Mac CALLY M., FARRELL G.L.,
The effetc of atrial stretch on aldosterone secretion.
Endocrinology 64, 202, 1959.

8 — ANGELL W.W., SHUMWAY N.E.,
Resuscitative storage of the cadaver heart transplant.
Surgical Forum 224, XVII, 1966.

9 — AUREGGI A., VIRNO F., BRUNETTI E.,
Orthotopic transplantation of heart.
Excerpta Medica International Congress series. Second congress of the European Society for experimental surgery.
Louvain, Belgium 3-5 Avril 1967.

10 — BAIN B., LOWENSTEIN L., Mc LEAN L.D.,
The in vitro mixed leucocyte reaction and initial studies in its application as a test for histocompatibility testing.
Histocompatibility testing 121, Nat. Acad. Sci. Plu. 1229, 1965.

11 — BARANNECHEA J.P., BARRAGAN A., BEGUIN J.C., ALEXANDRE G., JAUMIN C., LAHAYE C., DEMUYLDER C., MAHIEU F.,
Transplantations cardiaques orthotopiques en hypothermie profonde.
Acta Chirurgica Belgica 6, 575, Septembre 1967.

12 — BARNARD C.N.
What we have learned about heart transplants.
J.T.S. 56, 4, 457 October 1968.

13 — BARNARD C.N.
Human heart transplantation.
The american journal of cardiology 811, December 1968.

14 — BARNARD C.N.
A human cardiac transplant : an interim report of a successfull operation performed at Groote Schurr Hospital.
South African Med. J. 1967, 41, 1271.

15 — BARNARD C.N.,
Human cardiac transplantation.
The American Journal of Cardiology 584, October 1968.

16 — BARNES A.D.,
A quantitative comparison of Immunizing ability of different tissues.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120, 237, 1964.

17 — BARRIE J., LATREILLE R., VADOT L., GRUNDWALD D., MIGUET B.,
Transplantation hétérotopique d'un cœur auxiliaire.
Ann. Chir. Thor. Card. 1966, 5, 256-259.

18 — BARSAMIAN E.M., CADY B., BROWN H., COLLINS S.C.,
Preservation of the heart in vitro in : Heart substitutes : 1966.
Charles Thomas Edit. Spring Field, Illinois, U.S.A.

19 — BASTIN, ACAR J.F.,
Antibiotherapie des bacilles gram négatifs.
Therapie 1965, 20 (1371).

20 — BATTER F.C., MILLS I.H., DELEA C.,
Studies on the control and physiologic action of aldosterone. Recent progress in hormone.
Research 311, 1959.

21 — BATCHELOR J.R.,
Histocompatibility systems.
Brit. Med. J. 21, 100, 1965.

22 — BEECHER H.K.,
Ethicol protheus created by the troplessly Inconsclous patient.
New England J. Medecine - 278 1425, 30, 27 Juin 1968.

23 — BERENBAUM M.C.,
Immunosuppressive agents.
Brit. Med. Bull. 21, 140, 1965.

24 — BERNARD J.,
La découverte du système principal d'histocompatibillté de l'homme.
La Presse Médicale 75, 47, 11 Novembre 1967.

25 — BILLINGHAM R.E., BRENT L., MEDAWAR R.P.,
Quantitative studies in tissue transplantation immunity. II : Thl origln strength and duration of actively and adoptively acquired immunity.
Pro. Roy. Soc. Biol. 143, 58, 1954.

26 — BILLINGHAM R.E., BRENT L., MEDAWAR P.B.,
Antigenic stimulus in transplantation immunity.
Nature 178, 514, 1966.

27 — BILLINGHAM R.E.,
Reactions of graft against their hosts.
Science 130, 947, 1959.

28 — BILLINGHAM R.E., BRENT L., BROWN J.B., MEDAWAR P.B.,
Time of onset and duration of transplantation immunity.
Transpl. Bul. 6, 410, 1959.

29 — BILLINGHAM R.E., SILVERS W.K.,
Sensitivity to homografts of normal tissues and cells.
Ann. Rev. Microbol. 17, 531, 1963.

30 — BINET J.P., LANGLOIS J., BLOCH G., MELLIERE D.,
Greffes d'aujourd'hui et de demain.
La revue du Praticien XVIII : 8, 1061, 11 Mars 1968.

31 — BARTTER F.C., MILLS I.H., DELEA C.,
Studies on the control and physiologic action of aldostérone.
Récent progress in hormone.
Research 311, 1959.

32 — BING R.J., CHIBA C., CHRYSOHOU A., WOLF P.L., CUBJARNASON S.,
Transplantation of the heart.
Circulation XXV, 2, 273 February 62.

33 — BING R.J., CHIBA C., CHRYSOHOU A., GUBJARNASON S., WOLF P.L.,
Metabolic histologic and histochemical aspects of the homografted heart.
Trans. Ass. Amer. Physicians 1961, 74 — 318-332.

34 — BLANCO G.,
Techniques in heart transplantation : in heart substitutes.
Ch. Thomas Edit. Sprinfield III, 1966.

35 — BLANCO G., ADAM A., RODRIGUEZ-PEREZ D., FERNANDEZ A.,
Complete homotransplantation of canine heart and lungs.
Archives of surgery 20, 1958.

36 — BLOCH J.H., MANAX W.G., LILLEHEI R.C.,
Preservation of heart in vitro by hyprothermie and hyperbaric oxygenation.
J. Thoraciccardiovasc. Surg. 1964, 48, 969.

37 — BLOODWELL R.,
Les cinq premières transplantations cardiaques de Houston.
La Presse médicale, 76, 34, 1649 21 Septembre 1968.

38 — BLUMENSTOCK D.A.,
Response of heart transplants to immunosupressive therapy in :
Heart substitutes.
1966, Charles Thomas Rdit Sprinfield, Illinois U.S.A.

39 — BLUMENSTOCK D.A., HECHTMAN H.B., COLLINS J.A., JAPETZKI A., HOSBEIN J.D., POWER J.H.,
Prolonged survival of orthotopic homotransplants of the heart in animals treated with methotrexate.
J. Thoracic cardiovasc. Surg. 1963, 46, 616.

40 — DE BONO A.H.B.,
La transplantation cardiopulmonaire totale.
Anales de chirurgie thoracique et cardiovasculaire : 2, 243, Avril 1966.

41 — BRENT L., MEDAWAR P.B.,
Tissue transplantation, a new approach to the « typing » problem.
Brit. Med. J. 2, 2969, 1963.

42 — BRENT L., MEDAWAR P.B.,
Cellular immunity and the homograft reaction.
Brit. Med. Bul. 23, 55, 1967.

43 — BUI MONG HUNG, VIGANO M.,
Technique de transplantation cardiaque intra-abdominale chez le rat.
La Presse Médicale 74 : 40, 2047, 24 Septembre 1966.

44 — BUI MONG HUNG, LACOMBE M., CACHERA J.P.,
La transplantation cardiaque.
Vie Médicale 48, Special Mars 1967.

45 — BUI MONG HUNG, LIACOPOULOS P., VIGANO M., LEANDRI J.,
Homotransplantation hétérotopique du cœur chez le rat :
étude des stades initiaux du rejet et influence de la conservation.
(A paraître).

46 — BUSSARD A.,
La tolérance immunologique.
Exposés annuels de Biochimie médicale, XXIIe série, Masson et Cie 1960.

47 — BUSSARD A.,
La tolérance acquise et la tolérance naturelle à l'égard de substances antigéniques définies.
Colloques internationaux du CNRS 116, 1963.

48 — CABASSON J., JOOS H.A., SCHILT W., SAMUEL S., KANTROWITZ A.
Histocompatibilité et transplantation cardiaque.
La presse médicale 75 : 55, 2825, 30 Décembre 1967.

49 — CABASSON J., JOOS H.A., DUREAU G., SCHILT W., KHALIL G., SAMUEL S., KANTROWITZ A.,
Histocompatibility testing and cardiac allotransplantation.
J. Cardiovasc. surg. 1968 (in press).

50 — CABASSON J., JOOS H.A., KHALIL G., DUREAU G., SCHILT W., KANTROWITZ A.,
La double activité auriculaire après transplantation cardiaque.
Soc. Fr. Cardiologie, 15 Octobre 1967, Paris.

51 — CABASSON J., KHALIL G., JOOS H.A., KANTROWITZ A.,
Intracavitary electro-CARDIOGRAPHIC DOUBLE atrial activity in the homotransplanted puppy heart.
Bull. N.Y. Acad. Med. 43, 1204, 1967.

52 — CABASSON J., JOOS H.A.,
Electrocardiographic studies of cardiac orthotopic allotransplantation II.
The normal Puppy (Submitted for publication).

53 — CABASSON J., JOOS H.A., KHALL G.A., DUREAU G., SHILT W., KANTROWITZ A.,
Electrocardiagraphic studies of cardiac orthotopic allotransplantation II.
The post-operative puppy (Submitted for publication).

54 — CABASSON J.,
Le cœur transplanté.
Thèse Juin 1968, Montpellier.

55 — CABROL C., GUIRAUDON G., FABRE J.C., CABROL C., LUCIANI J., CAPPE M., GERBES J.P., DAHAN P., FACQUET J., MILHAUD A., SCHWARZENBERG L., AMIEL J.L., JACOBS C.,
Human heart transplantation.
The American Journal of Cardiology 833, December 1968.

56 — CABROL et Collaborateurs.
Mémoire Académie de Chirurgie 1968.

57 — CACHERA J.P., LACOMBE M., SALAMAGNE J.C., BAUMANN D., DE LA FUENTE A., DUBOST C.,
Transplantation orthotopique du cœur chez le chien.
Anales de chirurgie thoracique et cardiovasculaire 5 : 2, 541, Avril 66.

58 — CACHERA J.P., LACOMBE M., BUI MONG HUNG, VIGANO M., LAURENT D.,
Homotransplantation orthotopique du cœur au moyen de transplants conservés.

59 — CACHERA J.P., LACOMBE M., BUI MONG HUNG, HAMLADJI O., LEANDRI J., CREPIN Y., HATTAWAY A., HALPERN B., DUBOST C.,
Emploi d'un sérum et d'une globuline antilymphocytaire hétérologue après allogreffe cardiaque chez le chien.
Mémoire de l'Académie de Chirurgie 94, 10-11, 366 séances du 27-3-68.

60 — CACHERA J.P., LACOMBE L., BUI MONG HUNG, HARTAWAY A., CREPIN Y., HALPERN B.,
Greffe homologue chez le chien traité par un sérum antilymphocyte.
(A paraître).

61 — CACHERA J.P., LACOMBE M., BUI MONG HUNG, VIGANO M., LEANDRI J., LAURENT D., DUBOST C.,
Transplantation orthotopique du cœur. Premiers résultats expérimentaux.
Mém. Acad. Chir. 1966, 92, 276-386.

62 — CACHERA J.P., LACOMBE M., BUI MONG HUNG, LEANDRI J., HARADA S., DUBOST C.,
Azathioprine et survie après homotransplantation orthotopique du cœur conservé chez le jeune chien. *Advances in transplantation.*
667 Munksgaard Publisch, Copenhagen Denmark 1968.

63 — CACHERA J.P., SLAMA R.,
Les indications de la greffe cardiaque.
Concours Médical 1968, 90, 28 5401-408.

64 — CARREL A., GUTHRIE C.C.,
The transplantation of veins and organs.
American Medecine X, 27, 1905.

65 — CARREL A.,
Anastomosis and transplantation of blood vessels.
American Medecin X : 7, 1905.

66 — CASS M.J., BROCK R.,
Heart excision and replacement.
Guy's Hops. Rep. 108, 285, 1959.

67 — CAZAL P.,
L'apparente dualité du système lymphoide. Sa signification dans l'immunité et la tolérance.
Presse Méd. 74, 2401 et 2469, 1966.

68 — CEPPELLINI R.,

69 — CERY I., DAVIES A.M., EHRENFELD E.N.,
The genetic basis of transplantation.
Human transplantation, 21, Grune and Stratton, N.Y. and London, 1968.
Heart specific autoantibiodies.
Lancet 1, 471, 1960.

70 — CHAGNON A.,
Thèse, Ethique medicale et greffe cardiaque légimité de la transplantation.
Novembre 1968, Bordeaux.

71 — CHIBA C., WOLF P.L., GUDBJARNASON S., CHRYSOHOU A., RAMOS H., PEARSON B., BING R.J.,
Studies on the transplanted heart.
J. Experi. Med. 1962, 115, 853.

72 — CHIBA C., YAMANA J., ZALESKI E.J., WOLF P.L., BING E.J.,
Studies on the transplanted heart. Role of gamma globulins in transplantation immunity.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1963, 114, 637.

73 — CHUTNA R., HASKOVA V.,
Antigenicity of mouse embryonic tissues in homotransplantation.
Folia Biol. 5, 85, 1959.

74 — CIBA Foundation n° 29 : Antilymplhocytic serum.
J.A. CHURCHILL London 1967.

75 — COLERIDGE H.M., COLERIDGE J.C.G., KIDD C.,
Cardiac receptors in the dog with particular reference to two types of afferent ending in the ventricular wall
J. Physiol 174, 323, 1924.

76 — COLOMBANI J., COLOMBANI M., BENAJAM A., DAUSSET J.,
Leucocyte and platelet antigens defined by platelet complement fixation test.
Histocompatibility testing 413, Munksgaard, Copenhagen 1967.

77 — CONNAUGHTON P.J., LEWIS J.J.,
Use of glycerol and chloroform in heart preservation by freezing.
Surg. Forum 1967, 12, 177.

78 — COOLEY D.A., BLOODWELLE R.D., HALLMAN G.L., NOYA J.J.,
Transplantation of the human heart.
The journal of the american medical association 205, 7, 479, August 1968.

79 — COOLEY D.A., HALLMAN G.K., BLOODWILL R.D., NORA J.J., LEACHMAN R.D.,
Human Heart Transplantation.
The American Journal of cardiology 804, December 1968.

80 — COOPER T., FILBERT J.W., BLOODWILL R.D., GROUT J.R.,
Chronic extrinsic cardiac denervation by regional neural ablation.
Circulation Research IX, 275 march 1961.

81 — COOPER T., JELLINEK M., WILLMAN V.L., HALON C.R.,
Metabolism of the transplanted heart.
Journal Americain Medical Associant 191, 4, 128, January 25, 1965.

82 — COOPER T., WILLMAN V.L., JELLINEK M., HANLAN C.R.,
Heart autotransplantation : effect on myocardial catecholamines and histamin.
Science 1962, 138, 40.

83 — COOPER T., HIRSCH E.F., WILLMAN V.L., HANLON C.R.,
Transplantation of the heart. Alterations in morphology of heart.
Arch. of Sirg. 1964. 89, 915.

84 — COOPER T., WILLMAN V.L., POTTER L.T., HANLON C.R.,
Responses to sympathometic amines after chronic cardiac denervation.
Physiologi. 6, 160, 1963.

85 — COOPER T., WILLMAN V.L., HANLON C.R.,
Drug responses of the transplanted heart.
Dis Chest. 45, 284, 1964.

86 — COOPER T., WILLMANN V.L., KAISER G.C., HANLON C.R.,
Response of the normal denervated primate heart to drugs.
Pharmacologist 6, 167, 1964.

87 — COOPER T.,
Physologic and pharmacologic effects of cardiac denervation.
Fed. Prorc. 24, 1428, 1965.

88 — DAGGETT W.M., WILLMANN V.L., COOPER T., HANLON C.R.,
Work capacity and efficiencity of the autotransplanted heart.
Circuation, supplement vol. XXXV, 1-6 april 1967.

89 — DAUSSET J., RAPAPORT F.T., COLOMBANI J., FEINGOLD F., LEGRAND L., REVIRON J.,
Rôle du système érythrocytaire ABO dans l'histocompatibilité humaine.
La Presse Médicale 25 Septembre 1965.

90 — DAUSSET J.,
Les iso-antigènes leucocytaires sont des antigènes d'histocompatibilité.
La Presse Médicale 74, 14, 18 Mars 1966.

91 — DAUSSET J.,
Le ou les systèmes principaux de groupes tissulaires.
La Presse Médicale 74 : 44, 2251, 22 Octobre 1966.

92 — DAUSSET J.,
Le système Hu-1.
La Presse Médicale 75, 47, 2371, 11 Novembre 1967.

93 — DAUSSET J.,
Isoleuco-anticorps.
Acta Haemat, 20, 156, 1958.

94 — DAUSSET J., IVANY P., IVANY P.,
Tissue alloantigens in humans.
Identification of a complex system (Hu 1).
Histocompatibility testing 51, Munksgaard, Copenhagen 1965.

95 — DAUSSET J., IVANYL P., FEINGOLD N.,
Tissue alloantigens present in human teucocytes.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 129, 386, 1966.

96 — DAUSSET J., IVANYL P., COLOMBANI J., FEINGOLD N., LEGRAND L.,
The Hu 1 system.
Histocompatibility testing 189, Munksgaard Copenhagen 1967.

97 — DAUSSET J., RAPAPORT F.I.,
Blood group determinants of human histocompatibility.
Human transplantation 383, Grune and Stratton N.Y. and London 1968.

98 — DAUSSET J., RAPAPORT F.T.,
The Hu 1 system of human histocompatibility.
Human transplantation 369, Grune and Stratton N.Y. and London 1968.

99 — DAVIES A.M., LAUFER A., GERY L., ROSENMANN E.,
Organ specificity of the heart.
Arch. Path. 78, 368, 1964.

100 — DAVIES D.A.L.,
Transplantation, antigens.
Human transplantation, 618, Grune and Stratton N.Y. and London 1968.

101 — DE BAKEY M.E.,
Human cardiac transplantation.
J.T.S. 55 : 3, 447 March 1968 .

102 — DEMIKHOV V.P.,
La transplantation du cœur et des poumons ; expériences chez les animaux.
1951 Moscou.

103 — DEMIKHOV V.P.,
La transplantation du cœur, des poumons, des reins et d'autres organes. Aspect comparatif.
1959 Moscou.

104 — DE PASCALE N.P., VURCJ G.E., PENA E., REEMTSMA K.,
Electrocardiographic studies in homologues caninus heart transplantations.
Circulation Res. 16, 197, 1965.

105 — DONAL D.E. SHEPHERD J.T.,
Exercice after cardiac denervation.
The American Journal of Physiology August 1963.

106 — DONG E., FOWKES W.C., HURLEY E.J., HANCOCK E.W., PILLSBURY R.C.
Hemodynamic effects of cardiac autotransplantation.
Circulation supple. of volume XXXIX : 4 april 1964.

107 — DONG E., HURLEY E.J., LOWER R.R., SHUMWAY N.E.,
Performance of the heart two years after autotransplantation.
Surgery 56 : 1, 270, July 1964.

108 — DONG E., LOWER R.R.,
Transplantation of the heart.
Cardiac surgery 34, 530-1967.

109 — DONG E., LOWER R.R., HURLEY E.J., SHUMWAY N.E.,
Transplantation of the heart.
Dis. chest. 48. 455, 1965.

110 — DONG E., ANGELL W.W. PERSEON K., SHUMWAY N.E.,
Effet of cardiac transplantation on the homéostasie of blood volume.
Circulation 36, Supp. 11-98 1967.

111 — DOWNIE H.G.,
Homotransplantation of the dog heart.
Archives of surgery 66 : 624, 1953.

112 — DORMONT J.,
Les méthodes d'évaluation de l'histocompatibilité chez l'homme.
La Presse Médicale 74 : 14, 705, 18 Mars 1966.

113 — DUBOST C., CACHERA J.P.,
Un cas de greffe allogénique du cœur chez l'homme compatible dans le système HL A et par une globulien antilymphocytaire hétérologue.
La Presse Médicale 76 : 34, 1651, 21 Septembre 1968.

114 — DUBOST C., CACHERA J.P.,
Un cas de greffe allogénique du cœur chez l'homme compatible dans le système HL A et traitée par une globuline antilymphocytaire hétérologue.
La Presse Médicale 76 : 36, 1713, 28 Septembre 1968.

115 — DUCHOSAL P.N.,
Interprétation de l'E.C.G. du premier opéré du Cap.
Med. Hyg. 26, 17, 1968.

116 — DUMONT A.E.,
Thoracic duct cannulation.
Human transplantation ; 482 Grune and Stratton N.Y. and London 1968.

117 — DUREAU G., OKURA T., SHILT W., KANTROWITZ,
Transplantation orthotopique du cœur de cadavre chez le chien.
Ann. Chir. Thor. Cardiovasc. 1966, 5, 700.

118 — ENGELFRIET C.P. BRITTEN A.,
The cytotoxic test for leucocyte antibodies.
Vox sang i0, 660, 1965.

119 — EYAL Z., MANAX W.C., BLOCH J.H., LILLEHEI C.,
Utilisation of chorpromazine in heart storage and its combined use with hyperbaric oxygen and hypothermia.
S.G.O. 1237 June 1965.

120 — FERRONE S., TOSI R.M., CENTI D.,
Anticomplementary factor affecting the lymphocytocoxicity test.
Histocompatibility testing 357, Munksgaard ; Copenhagen 1967.

121 — FOURCADE C., SCILT W., DUREAU G., GUILLAUD C., DESCOTES J.,
Perfusion rénimatrice d'organes de cadavres du cœur en particulier en vue de leur transplantation.
La Presse Médicale 76 : 6, 3 février 1968.

122 — FOTINO M., MERSON E., BENOIT P., ROWE A.W., ALLEN F.H.,
Lymphocyte typine by simplified microcytotoxicity test using frozen and thawed celles.
Histocompatibility testing 429, Munksgaard Copenhagen 1967.

123 — GAJDOS A.,
Anticorps anti I g M dans le sérum humain normal.
La Presse Médicale 76 : 6, 3 Février 1968.

124 — GILBERT J.W., COOPER T., BLOODWELL R.D., GREENFIELD L.J., COOLINS P., CROUT R.J.,
Chronic extrinsic cardiac denervation : physiology and pharmacologic studies following regional neural ablations.
Surg. Forum II, 263, 1960.

125 — GOLBERG M., BERMAN E.F., AKMAN L.C.
Homologous transplantation of the canine heart.
The Journal of the Intern. College of Surgeons, Novembre 1958.

126 — GOLDSMITH K.L.G.,
Donor. selection and compatibility typing.
Brit. Med. Bul. 21, 162, 1965.

127 — GUINEY E.J., AUSTEN K.G., RUSSEL P.S.,
Measurement of serum complement during homograft rejcetion in mien and rat.
Proc. Soc. Expér. Biol. Med. 115, 1113, 1964.

128 — GOWANS J.L.,
The rôle of lymphocyte transfer test in man.
Histocompatibility testing 115, nº 1229, Nat. Acad. Publ. Washington 1965.

129 — GOWLAND G.,
Induction of transplantation tolerance in adult animals.
Brit. Med. Bull. 21, 123, 1965.

130 — GUILMET D., GANDJBACGH I., SOYER R., DUBOST C.,
Homotransplantation du bloc cœur-poumon dans l'abdomen.
La Presse Médicale 76 : 28, 1401, 29 juillet 1968.

131 — GUINEY E.J., AUSTEN K.F., RUSSEL P.S.,
Measurement of serum complement during homagraft rejection in man and rat.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 115, 1113, 1964.

132 — GRAY J.G., RUSSEL P.S.,
The lymphocyte transfer test in man.
Histocompatibility testing 115, 1229 Nat Acad. Sci. Pub. Washington 65.

133 —
Les greffes.
Science et Vie. Nº Spéciale 1969.

134 — HAGER E.B., DUPUY M.P., WALLACH D.F.H.,
Kidney transplantation experimental.
Annals of the New-York Academy of Sciences, : 20, 447, November 1964.

135 — HAIRSTON P., MULLER W.H.,
Experimental studies of myocardial metabolism and contactile force of the homotransplanted heart.
Surgical Forum XII 206, October 1962.

136 — HAIRSTON P.,
Heart transplantation : past, present, and future .
J.T.S. 50, : 1, 1, July 1965.

137 — HALLER J.D. CERRUTTI M.M.,
Heart transplantation in man : compilation of cases.
The American Journal of Cardiology 840, December 1968.

138 — HALPERN B., CACHERA J.P., LACOMBE M., HATAWAY A., CREPINY, BUI MONG HUNG, LEANDRI J., LAURENT D., DUBOST C.,
Survie d'allogreffes du cœur chez le chien traitée par le sérum antilymphocytaire de brebis.
Communication à l'Académie des Sciences Paris, le 12 Février 1968.

139 — HAMMOND D., MATTIUZ P.L. CURTONI S.,
Developpment of cytotoxic antibody against human leucocytes by transfusion from selected donors.
Histocompatibility testing 325, Munksgaard Copenhagen 1967.

140 — HARDY J.D., CHAVEZ C.M., ERASLAN S., ADKINS J.R., WILLIAMS R.D.,
Heart transplantation in dogs. Procedures, physiologic problems and résults in 142 experiments.
Surgery 60 : 2, 361 August 1966.

141 — HARDY J.D., CHAVEZ C.M.,
The first heart transplant in man.
The American Journal of Cardiology 772, December 1968.

142 — HARDY J.D. et al.,
Heart transplantation in man.
Developmental studies and report of case.
J.A.M.A. 1964, 188, 1132-1140.

143 — HARKEN D.E.,
Heart transplantation. A Boston perspective.
The American Journal of Cardiology 22 : 4, 449, October 1968.

144 — HENRY J.P., GAVER O.H., REEVES J.L.,
Evidence of the atrial location of receptors influencing Blood flox.
Circulation res. 4, 85, 1956.

145 — HERZENBERG L.A.,
Association of H2 antigèns with cell membrane fraction of mousse liver.
Proc. Nat. Acad. Sci. 47, 762, 1962.

146 — HILL R.B., ROWLANDS D., RIFKIND D.,
Infections pulmonary disease in patients receiving immunosupressive therapy for organ transplantation.
New Eng. J. Med. 271, 1021, 1964.

147 — HIRSCHORN K.,
In vitro histo-compatibility testing.
Human transplantation 406, Grune and Stratton N.Y. and London 1968.

148 — HUME D.M.,
Expérience with radiation therapy in experimental and human organ transplantation.
New Physician 15, 162, 1966.

149 — HUMPHRIES A.L.,
Problems of organ preservation : a review.
Transplantation 1967, 5, 1138.

150 — HUMPHRIES A.L., RUSSEL R., CHRISTOPHER P.E., GOSDRICH S.M., STODDARD L.D., MORETZ W.H.,
Successfull reimplantation of 24 hours stored kidneys of nephrectomied dog.
Annals of the N.Y. Acad. of Sciences 1964, 120, 496.

151 — HURLEY E.J., DONG E., LOWER R.R., HANCOCK E.W., STOFER R.C., SHUMWAY N.E.,
An approach to extracorporeal surgery.
J.T.S. 44 : 6, 776, December 1962.

152 — HURLEY E.J., DONG E. Jr., STOFER R.C., SHUMWAY N.E.,
Isotopic replacement of the totaly excised canine heart.
J. Sirg Res. 2, 90, 1962.

153 — HURLEY E.J., LOWER R.R., SHUMWAY N.E.,
Stockes Adams attacks in transplanted hearts.
Surg. Forum 16, 218, 1965.

154 — JACOB S.W., WEBB R.L.,
An experimental approach to the supercooling of canine hearts.
Surgical Forum 1960, 11, 200-202.

155 — JOLLEY W.B., HINSHAW D.B.,
Basic studies on homograft acceptance includind early clinical results.
Ann. J. Surg. 112, 308, 1966.

156 — KANTROWITZ A., HALLER J.D., JOOS H., CERRUTI MM., CARSTENSEN H.E.,
Transplantation of the heart in an infant and an adult.
The American Journal of Cardiology 782, December 1968.

157 — KAPLAN M.H., MEYESERIAN M., KUSHNER I.,
Immunolocic studies of heart tissue. IV.
J. Exp. Med. 113, 17, 1961.

158 — KAROW A.M., WEBB W.R.,
Principles and problems of hypothermic organ preservation.
S.G.O. 609, September 1964.

159 — KONDO Y., GRADEL F.O., CHAPTAL P.A., MEIER W., COTTLE H.R., KANTROWITZ A.,
Immediate and delayed orthotopic homotransplantation of the heart.
J.T.S. 50 : 6, 781, December 1965.

160 — KONDO Y., GRADEL F., KANTROWITZ A.,
Homotransplantation of the heart in puppies under profound hypotherma : long survival without immunosuppressive treatment.
Ann. Surg. 1965, 162, 837-848.

161 — KONDO Y., GRADEL F., KANTROWITZ A.,
Heart homotransplantation in puppies.
Long survival without immunosuppressive therapy.
Circulation 1965, 31, Suppl. 1 181-187.

162 — KONDO Y., CHAPTAL P.A., GRADEL F.O., COTTLE H.R., KANTROWITZ Z.,
Fate of orthotopic canine heart transplants.
J. Cardiovasc. Sur. 8, 155, 1967.

163 — LACASSAGNE J.P., CRESPIN H., HALPERN B., CACHERA J.P., DUBOST C.,
Evolution électrocardiographique. Sémiologie électrocardiographique des transplantations orthotopiques du cœur chez le chien. Recherche des signes électriques de rejet.
Pathologie et biologie, sous publication .

164 — LACOMBE M., CACHERA J.P., BUI MONG HUNG, VIGANO M., LAURENT D., DUBOST C.,
Orthotopic homotransplantation of stered heart.
Heart Experien. data in dogs.
J. Cardio. Surg. 1967, 8, 298.

165 — LACOMBE M., CHAPUIS Y., HINGLAIS J.,
Conservation de cœur en vue de sa transplantation et mise au point d'une épreuve de fonction chargée d'apprécier la viabilité du transplant.
Forum du Congrès de Chirurgie — Paris Octobre 1965.

166 — LAWRENCE H.S.,
Delayed sensitivity and homograft sensitivity.
Ann. Rev. Med. II, 207, 1960.

167 — LAWRENCE H.S., AL ASKARI S., DAVID J., FRANKLIN E.C., ZWEIMAN B.,
Transfer of immunological Information in humans with dialysates of leucocyte extracts.
Trans. Ass. Amer. Physicians, 76, 84, 1963.

168 — LAWRENCE H.S.,
Immunological considerations in transplantation.
Human transplantation, 11, Gune and Stratton N.Y. and London 1968.

169 — LEANDRI J., CACHERA J.P., LACOMBE M., BUI MONG HUNG, VIGANO M., HARADA S.,
Etude histologique des transplants cardiaques chez le chien.
Pathol. Biol. 1967, 15, 501.

170 — LEANDRI J.,
Some histological features of canine cardiac transplants.
Thorax 22, 397, 1967.

171 — LEE S., WEBB W.R.,
Cardiac metabolism as influenced byischemia refigeration and enzyme precursors.
Am. Surg. 25 : 776, 1959.

172 — LEIGHNINGER D.S., BECK C.S., RUEGER R., EGUCHI S.,
Spleen grafts upon the heart : effect upon intercoronary blood flow.
J. Thor. Cardiovasc. Surg. 45, 412, 1963.

173 — LONGMIRE W.P., CANNON J.A., WEBER R.A.,
General problems of tissue transplantation. Cila foundation symposium on preservation and of normal tissues.
Little Brown 1954.

174 — LOWER R.R., SHUMWAY N.E.,
Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart.
Surgical Forum XI, 18, 1960.

175 — LOWER R.R., STOFER R.C., SHUMWAY N.E.,
Homovital transplantation of the heart.
J.T.S. February 1961.

176 — LOWER R.R., STOFER R.C., HURLEY E.J., DONG E., COHN R.B., SHUMWAY N.E.,
Successful homotransplantation of the canine heart after anoxic preservation for seven hours.
American Journal of Surgery 104, 320, August 1962.

177 — LOWER R.R., DONG E., SHUMWAY N.E.,
Long term survival of cardiac homografts.
Surgery 58 : 1, 110 July 1965.

178 — LOWER R.R., DONG E., SHUMWAY N.E.,
Suppression of rejection crise in the cardiac homograft.
The anals of thoracic. Surgery 1 : 5, 645, September 1965.

179 — LOWER R.R., KONTOS H.A., KOSEK J.C., SEWELL D.H., GRAHAM W.H.,
Experiences in heart transplantation.
The American Journal of Cardiology 766, December 1968.

180 — LOWER R.R.,
Cardiac transplantation without complete cardiac denervation.
The role of afferent receptors.
Am. Heart J. 72, 841, 1966.

181 — LOWER R.R., DONG E., GLAZENER F.S.,
Electrocardiograms of dogs with heart homografts.
Circulation, 33, 455, 1966.

182 — LOWER R.R., CLEVELAND R.J.,
The current status of heart transplantation.
Advances in transplantation 657, Munksgaard, Copenhagen Denmark 1968.

183 — LUISADA A.A., MARCUS E.,
The behavior of a transplanted heart.
Cardiologica 25, 197, 1954.

184 — LYONS G.W., DIETZMAN R.H., LILLEHEI R.C.,
On the mechanisme of preservation with hypothermia and hyperbaric oxygen.
A.S.A.I.O. 1966, 12, 236.

185 — Mc KHANN C.R.,
The effect of X ray on the antigenicity of donor cells in transplantation immunity.
I. Immunol. 92, 811, 1964.

186 — MANAX W.G., LYONS G.W., LILLEHEI R.C.,
Cervical heart homotransplantation.
Surgery 58, 835, 1965.

187 — MANAX W.G., LYONS G.W., EYAL Z., LILLEHEI R.C.,
Cervical heart homotransplantation.
Surgery 58, 835, 1965.

188 — MANN F.C., PRIESTLEY J.C., MARKOWITZ J., YATER W.M.,
Transplantation of the intact mammalian heart.
Arch. Surg. 1933, 26, 219.

189 — MARCHIORO T.L., HUNTLEY R.T., WADDELL W.R., STARZL T.E.,
Extracorporeal perfusion for obtaining post mortem homografts.
Surgery 900, December 1963

190 — MARCUS E., WONG S.N.R., LUISADA A.,
Homologous heart grafts.
Archives of Surgery 66, 179, 1953.

191 — MATHE G., AMIEL J.L.,
Les réactions immunologiques de greffe.
Presse Médicale 72, 2331, 1964.

192 — MEDAWAR P.B.,
Introductory remarks on a discussion on immunological tolerance.
Proc. Roy Soc. 146, I 1956.

193 — MEDAWAR P.B.,
The immunology of transplantation.
Harvey Loct. 52, 144, 1958.

194 — MEDAWAR P.B.,
Biological effects of heterologous antilymphocyte serums.
Human transplantation ; 501 Grune and Stratton N.Y., and London 1968.

195 — MEDAWAR P.B.,
The behaviour o ffate of skin autografts end skin homografts in rabbits.
J. Anat. 1944, 78, 176.

196 — MENDOCA et collaborateurs,
Etude du profil des enzymes sanguins chez le chien transplanté cardiaque.
Nature, 2, Novembre 1968.

197 — MIENY C.J., EISEMAN B.,
Liver preservation : unperfused cold storage and continous cold perfusion.
Surg. 63 : 6, 923, June 1968.

198 — MILLER J.F.A.,
The thymus and transplantation immunity.
British Med. Bul. 21, 111 1965.

199 — MILLER M.R., KASAHARA M.,
Studies on the nerve endings in the heart.
Am. J. Anat. 115, 217, 1964.

200 — MIRKOVITCH V., PERRIARD M., HAMRA S., TAVANA M.,
Conservation du cœur « in vitro » sous hypothermie et oxygène hyperbarique.
Ann. Chirur. Thor. Cardiovasc. 1966, 5, 249-255.

201 — MITCHISON N.A.,
Induction of immunological paralysis in two zones of dosages.
Proc. Roy Soc. Biol. 161, 275, 1964.

202 — MOULLE P.,
Problèmes posés par les transplantations pancréatiques.
La Presse Médicale 75 : 55, 2833, 30 Décembre 1967.

203 — NAJARIAN J.S., PERPER R.J.,
Participation of humoral antibody in allogeneic organ transplantation rejection.
Surgery 62 : 1, 213, July 1967.

204 — NAPOLITANO L.M., WILLMAN V.L., HANLON C.R., COOPER T.,
Intrinsic innervation of the heart.
Amer. J. Physiol. 208, 455, 1965.

205 — NAPOLITANO L., COOPER T., WILLMAN V.L., HANLON C.R.,
Fine structure of the heart after transplantation.
Circulation XXIX : 4, 81, April 1964.

206 — NELSON S.D., RUSSEL P.S.,
In vivo compatibility testing.
Human transplantation 394, Grune and Stratton N.Y. and London 1968.

207 — NEPTUNE W.P., COOKSON B.A., BAILEY C.P., APPLER R., RAJKOWSKI F.,
Complete homologous heart transplantation.
Archives of surgery 66 : 174, 1953.

208 — NOSSAL G.J.V., ADA G.L., AUSTIN C.M.,
Antigens in immunity X : Induction of immunological tolerance to salmonella adelaide Flagellin.
J. Immunol 95, 665, 1965

209 — NOSSAL G.J.V.,
Immunologic tolerance.
Human transplantation 643, Grune and Stratton N.Y. and London 1968.

210 — OLIVERAS F.E., KELLY W.D., MARCHANT C., GOOD R.A.,
Effet of thymectomie on immune reaction in adult dogs.
Surg. Forum 14, 184, 1963

211 — ONO K., LINDSEY E.S., GREECH O. Jr.,
Effect of irradiation of function of rat heart homograft.
Surg. Forum 1967, 18, 255.

212 — PATTERSON S.W., PIPER H., STARLING E.H.,
Regulation of the heart beat.
J. Physiol. London 48, 465, 1914.

213 — PEISS C.N., COOPER Th., WILLMAN V.L., RANDALL W.C.,
Circulatory responses to electrical and reflex activation of the nervous system after cardiac denervation.
Circulation Res. 19, 153, 1966.

214 — PICHLMAYR R., BRENDEL W., ZENKER R.
Production and effect of heterologous anti-canine lymphocyte serum.
Surgery 61 : 5, 774, May 1967.

215 — PORTER K.A., THOMSON W.B., OWEN K., KENYON J.R., MOWBRAY J.F., PEART W.S.,
Vascular changes in four human kidney homotransplants.
Brit. Med. J. 2, 639, 1963.

216 — POTTER L.T., COOPER Th., WILLMAN V.L., WOLFE D.E.,
Synthesis binding release and metabolis of norepinephrine in normal and transplanted dog hearts.
Circulation res. 16, 468, 1965.

217 — Les prélèvements d'organes sur les morts en survie artificielle.
Anales de l'anesthesiologie française VIII Special nº 2, 1967.

218 — PRICE Z., EIDE B., PRINTZMETAL M., CARPENTER C.,
Ultrastructure of the dog cardiac muscle cell.
Circulation research VII, 858 November 1959.

219 — RAMOS H.R., CHIVA C., SCHOLLMEYER P., WOLF P.L., PEARSON B., BING R.J.,
The presence of humoral factors in homograft rejection of the transplanted heart.
Transplantation 1, 284, 1963.

220 — RAMS J.J., EICHELBERGER L., MOULDER P.V.,
Water and electrolyte structural studies on homotransplanted hearts.
Dis. Chest. 46, 165, 1964.

221 — RAMSEIER H., STREILEIN J.W.,
Homograft sensitivity reactions in irradiated hamsters.
Lancet I, 622, 1965.

222 — RAPAPORT F.T., DAUSSET J., CONVERSE J.M., LAWRENCE H.S.,
Effect of antigen dose variations upon the response of man to skin homografts.
Histocompatibility testing : 63, Munksgaad, Copenhagen 1965.

223 — REEMTSA K.,
The heart as a test organ in transplantation studies.
Annals of the New York Academy of Sciences, 120, 778, November 1964.

224 — REEMTSMA K., DELGADO J.P., CREECH O.,
Transplantation of the homologous canine heart. Serial studies of myocardial blood flow, oxygen consumption, and carbonhydrate metabolism.
Surgery 1960, 47, 292.

225 — REEMTSMA K., WILLIAMSON W.E., IGLESIAS F., PENA E., SAYEGH S.F., CREECH O. Jr.,
Studies in homologous canine heart transplantation prolongation of survival with a folic acid antagonist.
Surgery 1962, 52, 127-133.

226 — ROBICSEK F., LESAGE A., SANGER P.W., DAUGHERTY H.K. GALLUCCI V., BAGBY E.,
Transplantation of « Live » hearts.
The American Journal of Cardiology 30, 803, December 1967.

227 — ROBICSEK F., PRUITT J.R., SANGER P.W., DAUGHERTY H.K., MOORE M., BAGBY E.,
The maintenance of function of the donor heart in the extrocorporal stage and during. transplantation.
The annals of Thoracic Surgery 330, October 1968.

228 — ROBICSEK F., SANGER P.W., TAYLOR F.H.,
Simple method of keeping the heart « alive » and functionning outside of the body for prolonged periods.
Surgery 1963, 53, 525.

229 — ROBERTSON R.D., DESHAPANDE P., SLEGEL L., JACOB S.W.,
Studies of the function of the canine heart exposed to sub-zero temperatures.
J.A.M.A. 1964 184, 574.

230 — ROSATO F.E., VILLEGAS G., COWAN S., COPPOLA E.D.,
Serum protein bound fucose in transplantation
Surgery 62 : 5, 935 November 1967.

231 — ROSS D.,
Report of a heart transplant operation.
The American Journal of Cardiology 838, December 1968.

232 — RUSSELL P.S.,
Tissue immunity and organ transplantation S.
S.G.O. 126 : 6, 1203, June 1968.

233 — RUSSELL P.S.,
Heart transplantation : Some genral remarks.
The American Journal of Cardiology 762, December 1968.

234 — SAYEGH S.F., CREECH O.,
Transplantation of the homologous canine heart.
The Journal of Thoracic surgery November 1957.

235 — SCHONE G.,
Uber transplantation Immunitat.
Munch. Med. Wschr. 59, 457, 1912.

236 — SCHUSTER G.,
Aperçu sur les anticorps.
Guide du Praticien 509. Novembre 1967.

237 — SCHWARTZ K. De MENDOCA CLAVEL M., et collaborateurs
Profils enzymatiques observés après les transplantations cardiaques.
Anale de Biologie Clinique à paraître.

238 — SCOTHORNE R.J.,
Lymphatic repair and the genesis of homograft immunity.
Ann. N.Y. Acad. Scl. 73, 673, 1958.

239 — SEN P.K.,
Human heart homotransplantation.
The American Journal of Cardiology 826, December 1968.

240 — SEN P.K., PARULKAR G.B., PANDAY S.R., KINARE S.G.,
Homologous canine heart transplantation : a preliminary report of 100 expriments.
Ind. J. Med. Res. 53, 674, 1965.

241 — SHUMWAY N.E.,
Transplantation of the heart
S.G.O. 117, 361, September 1963.

242 — SHUMWAY N.E., LOWER R.R., HURLEY E.J., DONG E., STOFER R.C.,
Isotopic heart homograft and autograft.
Minnesota Medicine 229, Marcj 1963.

243 — SHUMWAY N.E., LOWER R.R.,
Special problems in transplantation of the heart.
Annals of the New York Academy of Sciences 120, 773 November 1964.

244 — SHUMWAY N.E., LOWER R.R., ANGELL W.W.,
Present status of cardiac transplantation.
Angiology 17 : 5, 289, May 1966.

245 — SHUMWAY N.E.,
Laboratory experiences with heart transplantation.
Heart Substitutes chapter 24, I, 1966.

246 — SHUMWAY N.E., ANGELL W.W., WUERFLEIN R.D.,
Recent edvances in cardiac replacement.
Surgery 62 : 4, 794, October 1967.

247 — SHUMWAY N.E., ANGELL W.N., WUERFLEIN R.D.,
Progress in transplantation of the heart.
Transplantation, 1967, 5, 900.

248 — SHUMWAY N.E., LOWER R.R., STOFER R.C.,
Transplantation of the heart.
Advances in transplantation 653, Munskgaard Publish Copenhagen 1968.

249 — SHUMWAY N.E., ANGELL W.W., DONG E.,
Transplantation of the heart. Advances in transplantation.
Munskgaard Publish Copenhagen Denmark 1968 .

250 — SILVERSTEIN A.M.,
Ontogeny of the immune response.
Science 144, 1423, 1964.

251 — SIMONSEN M.,
Graft versus host reactions : their natural history an applicability as tools of research.
Progressin allergy S. Kargar New-York 1962.

252 — SIMONSEN M.,
Recent experiments on the graft versus host reaction in the chich embryo.
British Med Bull 21, 129, 1965.

253 — SMITH L.H., GONGDOM C.,
Biological effects of ionizing radiation.
Human transplantation 510, Grune and Stratton N.Y. and London 1968.

254 — SNELL G.D.,
Methods for the study of histocompatibility genes.
J. Genetics 49, 87, 1948.

255 — STARZL T., PORTER K.A.,
Antilymphocyte globulins. Clinical use.
Human transplantation 489, Grune and Stratton N.Y. and London 1968.

256 — STEIMULLER D.,
Passive transfer of immunity to skin homografts in rats.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 99, 629, 1962.

257 — STEINMULLER D.,
Failure of passive transfer of skin homograft immunity in rats
Transplantation 2, 549, 1964.

258 — STETSON C.A., JANSEN E.,
Humoral aspects of the immune response to homografts.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 87, 249, 1960.

259 — STETSON C.A.,
The role of humoral antibody in the homografts reaction.
Adv. Imunol. 3, 97, 1963.

260 — STINSONN E.B., DONG E., SCHROEDER J.S., HARISSON D.C., SHUMWAY N.E.,
Initial clinical experience with heart transplantation.
The American Journal of Cardiology 791 ; December 1968.

261 — STRAFFON R.A., HEWITT C.B., KISER W.S., STEWART B.H., NAKAMOTO S., KOLFF W.J.,
Clinical experience with the use of 79 kidneys from cadavers for tranplantation.
Surg. Gynec. Obst. 123, 483 1966.

262 — STREILEIN J.W.,
Irradiated hamster test for histocompatibility ?
Histocompatibility testing 241, Munksgaard, Copenhagen 1965.

263 — STREILEIN J.W., HILDRETH E.A., RAMSEIER H., KORNBLUM J.,
The irradiated hamster test. A new method of donor selection for homotransplantation in man.
Ann. Inter. Med. 65, 511, 1966.

264 — STREILEIN J.W., BILLINGHAM R.E., SILVERS W.K.,
Progress in the determination of histocompatibility.
J.A.M.A. 195, 351, 1966.

265 — SYMBAS P.N., COOPER T., GANTNER G.E., WILLMAN V.L.,
Lymphatics of the heart.
Anatomic effects following interruption of the cardiac lymph.
Arch. Pathol. 81, 573, 1966.

266 — Symposium cardiologie — Salpétrière.
Archive des maladies du cœur.

267 — TAHERI S.A., MASER M.O., STOESSE R.,
Canine heart storage under hyperbaric and hypothermic conditions. Light and electronic microscopic studies.
Angiology U.S.A. 1968, 19 nº 10 573, 80.

268 — TAYLOR D.G.,
Conservation et réimplantation du cœur de chien.
Annales de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, 52, 555, Avril 1966.

269 — TERBLANCHE J., PEACOCK J.H., HOBVS K.E.F., HUNT A.C., BOWES J., TIERRIS E.J., PALMER D.B., BLECHER T.E.,
Orthopopic liver homotransplantation : an experimental stury ni the unmodified pig.
South African Medical Journal 486, 18 May 1968.

270 — TERASAKI P.I., Mc CLELLAND J.-D.,
Microdroplet assay of humain serum cytotoxins.
Nature 204, 998 1964.

271 — TERASAKI P.I., VREDEVOE D.L., PORTER K.A., MICNKEY M.R., MARCHIORO T.L., PARIS T.D., HERRMANN T.J., STARZL T.E.,
Transplant.
Bull 4, 688, 1966.

272 — TOMITA F.,
Heart homotransplantation in the rat.
Sapporo Med J. 1966, 164 (4-5) 165.

273 — Transplantation cardiaque.
Déclaration de la Conférence du C.I.O.M.S., à Genève.
Semaine des Hôpitaux. Suppl. 25, 5, 2 Septembre 1968.

274 — La première transplantation d'un cœur humain.
La presse médicale 75, 55, 2815, 30 Décembre 1967.

275 — VAN ROOD J.J., VAN LEEUWEN A., EERNISSE J.G.,
Leucocytes antiodies in sera of pregment women.
Vasc. Sa, g 4, 427, 1959.

276 — VAN ROOD J.J., VAN LEEUWEN A.,
Leucocytes grouping a method and its application.
J. Clin. Invest. 42, 1382 1963.

277 — VAN ROOD J.J., VAN LEEUWEN A.,
Defined leucocyte antigenic groups in men.
Histocompatibility testing 37, Munksgaard Copenhagen 1965.

278 — VAN ROOD J.J., VAN LEEUWEN A., SCHIPPERS A.M.J., PEARLE R., VAN BLANKENSTEIN N., VOLKERS W.,
Immunogenetics of the group four, five and nine system.
Histocompatibility testing 203, Munksgaad Copenhagen 1967.

279 — WALFORD R.L., GALLACHER R., SJAARDA J.R.,
Serologic typing of human lymphocytes with immune serum obtained after homofting.
Science 144, 868, 1964.

280 — WEBB W.R., HOWARD H.S.,
Restoration of function of the refrigerated heart.
Surgical Forum VIII, October 1957.

281 — WEBB W.R., HOWARD H.S.
Cardio-pulmonary transplantation.
Surgical Forum VII, October 1967.

282 — WEBB W.R., SUGG W.L., ECKER R.R.,
Heart preservation and transplantation.
The American of Cardiology, 820 December 1968.

283 — WEBB W.R., DODDS R.P., UNAL M.O., HAROW A.M., COOK W.A., DANIEL C.R.,
Suspend animation of the heart with metabolic inhibition.
Ann. Sirg. 1966, 164, 343.

284 — WEBB W.R., SHUMWAY N.E., ANGELL W.N., WUERFLEIN R.D.,
Progress in transplantation of the heart.
Transplantation 1967, 5, discussion page 91 T.

285 — WILLMAN V.L., COOPER T., CIAN L.G., HANLON C.R.,
Autotransplantation of the canine heart.
S.G.O. 299, September 1962.

286 — WILLMAN V.L., COOPER T., CIAN L.G., HANLON C.R.,
Neural responses following autotransplantation of the canine heart.
Circulation XXVII 4, 713, April 1963.

287 — WILLMAN V.L., COOPER T., CIAN L.G., HANLON C.R.,
Mechanism of cardiac failure after excision and reimplantation of the canine heart.
Surg. Forum 1926, 13, 93.

288 — WILLMAN V.L., COOPER T., HANLON C.R.,
Return of neural response after autotransplantation of the heart.
Amer J. Physiol. 1964, 207, 187.

289 — WILLMAN V.L., COOPER T., HANLON C.R., KAISER G.C., C
Chronic total extrincic denervation of the heart in primates.
Physiologist, 7, 288, 1964.

290 — WILLMAN V.L., COOPER T., KAISER G.C., HANLON C.R.,
Cardiovascular responses after cardiac autotransplant in primate.
Arch. Surg. 91, 805, 1965.

291 — WILLMANN V.L., COOPER T., HANLON C.R.,
Digitalis tolerance of the denervated heart.
Fed. Proc. 24, 486, 1965.

292 — WILLMAN V.L., COOPER T., HANLON G.C.,
Coronary blood flow in dogs after cardiac transplantation.
J.AM.A. 195, 206, 1966.

293 — WILLMAN V.L., KAISER G.C., HARADA Y., COOPER T., HANLON G.R.,
Physiologic alterations following transplantation of the heart.
Advances in transplantation 661, Munksgaard Copenhagen 1968.

294 — WOODRUFF M.F.A.,
In : The transplantation of tissues and organs.
1960, Charles Thomas, Edit Sprinfield Illinois, U.S.A.

295 — WOODRUFF M.F.A., ANDERSON N.F.,
The effects of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of anti lymphotic serum on the survival of skin homograft in rats.
Ann. N.Y. Acad. Chi. 120, 119, 1964.

296 — WOODRUFF M.F.A.,
Biological and clinical aspects of organ transplantation.
Brit. Med. Bul 21, 176, 1965.

297 — YACOUBIAN H.D., SLIM M.W., SIMONIAN S.J.,
Staged en masse cardiopulmonary reimplantation in dogs.
Surgery 64 : 2, 418, August 1968.

298 — Heart transplantation.
Med J of Australia 1969. Vol. 1. 13.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 21

CHAPITRE I

— A - Expérience chirurgicale 25
— B - Expérience physiologique 35
— C - Le Rejet 40

CHAPITRE II

Greffes cardiaques chez l'homme
A - *Première greffe* 42
B - *Observation des professeurs* 47

Préparation du malade 55

Intervention
A - *Précautions d'asepsie* 56
B - *Organisation de la Banque du Sang* 57
C - *Conditions de prélèvement de l'organe* 57
D - *La transplantation cardiaque* 58

Surveillance bactériologique 66

Suites opératoires immédiates 72

Evolution 74

Dépistage des signes de rejet 84
1) - *Signes cliniques* 84
2) - *Signes radiologiques* 84
3) - *Signes électrocardiographiques* 84
4) - *Les Signes biologiques* 86

Evolution électrique 87

Le ventriculogramme 88

La repolarisation 91

Evolution biologique 92

Bilan actuel et traitement actuel 95

CHAPITRE III

— Commentaires 98
1) - *Les indications* 98
2) - *Le problème des donneurs* 101
— Problèmes liés à la transplantation 103

CONCLUSIONS 105

BIBLIOGRAPHIE 109